

**DER SAUERSTOFFVERBRAUCH
VON PERFUNDIERTEN
HERZTRANSPLANTATEN
WÄHREND
ORGANKONSERVIERUNG BEI 5°C**

MARC – ALBERTO SAILER



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554824_0082

AUS DER KLINIK FÜR HERZ- UND GEFÄSSCHIRURGIE

DEUTSCHES HERZZENTRUM MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. med. F. Sebening

EXPERIMENTELLE ABTEILUNG

Vorstand: Prof. Dr. med. N. Mandler

DER SAUERSTOFFVERBRAUCH VON PERFUNDIERTEN HERZTRANSPLANTATEN
WÄHREND ORGANKONSERVIERUNG BEI 5°C

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Marc-Alberto Sailer

aus

Frankfurt am Main

1987

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:

Prof. Dr. N. Mendler

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. F. Sebening

Prof. Dr. H. Schad

Dekan:

Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 7. Mai 1987

I. EINLEITUNG	1
---------------	---

II. MATERIAL UND METHODEN

A. Apparative Voraussetzungen

1. Perfusionsapparat	3
2. Perfusionslösung	6
3. Lex-O2-Con	6

B. Versuchstechnik

1. Versuchstiere	10
2. Narkose	10
3. Operationstechnik	10
4. Konservierung	11
5. Meßparameter	12

III. AUSWERTUNG

1. Auswertungsmethoden	13
2. Eichvorgang	13
3. Korrekturmessung	13

IV. ERGEBNISSE

A. Allgemeiner Überblick	16
--------------------------	----

B. Konservierungsbeobachtungen

1. Herzgewicht	17
2. Druck-Stromstärke-Beziehung	18
3. Herzaktionen	18

C. Sauerstoffbedarf

1. Allgemeiner Teil	20
2. Bei 5°C	21
3. Bei 5°C und Herzaktionen	21
4. Bei 0°C	23
5. Bei höheren Temperaturen (10° und 15°C)	25
6. Kontrollversuch mit Kaliumcyanid (KCN)	26

V. DISKUSSION

A. Einleitung	28
---------------	----

B. Konservierungsvoraussetzungen

1. Energie- und Sauerstoffbedarf in Hypothermie	30
2. Sauerstoffbedarfsdeckung durch asanguine Perfusion	31

C. Konservierungsbedingungen

1. Perfusionslösung	31
2. Sauerstoffmeßmethode	34

D. Konservierungsbeobachtungen

1. Ödem	35
2. Druck-Stromstärke-Beziehung	38

E. Sauerstoffverbrauch

1. Allgemeiner Überblick	40
2. Bei 5°C	44
3. Bei 5°C und Herzaktionen	45
4. Bei 0°C	46
5. Bei höheren Temperaturen (10° und 15°C)	46
6. Kontrollversuch mit Kaliumcyanid (KCN)	47

F. Schlußfolgerungen

1. Intermittierende Perfusion	48
2. Verifizierung am Transplantationsmodell	50
VI. ZUSAMMENFASSUNG	53
VII. LITERATUR	54
VIII. SCHLUSSBEMERKUNG	71
IX. LEBENS LAUF	72

I. EINLEITUNG

Im Jahre 1967 gelang Barnard (1967) erstmals die erfolgreiche Transplantation eines menschlichen Herzens. Er konnte dabei auf die langjährigen experimentellen Erfahrungen der Arbeitsgruppe um Lower und Shumway (1961) zurückgreifen, der bereits 1959 im Tierversuch eine orthotope Herztransplantation glückte.

In der Folgezeit waren es vor allem immunologische Probleme, welche die anfängliche Euphorie dieser neuen Therapiemethode dämpften. Gerade in diesem Bereich konnten in den letzten Jahren durch Einführen neuer Immunsuppressiva und verbesserter Techniken zur Histokompatibilitätsbestimmung große Fortschritte erzielt werden.

Daneben wurde auch frühzeitig die Wertigkeit einer adäquaten Organkonservierung erkannt (Shumway 1966), als Grundvoraussetzung einer erfolgreichen Transplantation. Zahlreiche morphologische, biochemische und hämodynamische Studien befaßten sich seither mit den Veränderungen bei myokardialer Ischämie bzw. Anoxie.

Mit der derzeitig praktizierten Lagerungskonservierung des kardioplegisch stillgelegten Herzens auf Eis, darf dabei eine Zeitspanne von ca. vier Stunden vom Zeitpunkt der Organentnahme bis zur Perfusion in situ nicht überschritten werden.

Diese Tatsache wirft eine Vielzahl medizinischer, logistischer, finanzieller und personeller Probleme auf, die durch eine klinisch praktikable Langzeitkonservierung deutlich reduziert werden könnten. Durch eine verlängerte Transportzeit wäre, ähnlich wie bei Nierentransplantationen, ein besseres (internationales) Spender-Empfänger-matching über weite Distanzen möglich. Durch eine verlängerte Vorbereitungszeit und dadurch elektive Operation würden die

Überlebenschancen des Empfängers steigen, bei dem es sich ja um einen Hochrisikopatienten handelt (Cooper 1976).

Es zeigte sich, daß selbst stillgelegte Herzen in tiefer Hypothermie einen gewissen Sauerstoffbedarf besitzen, damit sie ihre Reserven an energiereichen Phosphaten nicht aufbrauchen, was eine irreversible Zellzerstörung zur Folge hätte (Gott 1962, Kübler 1970, Tyers 1977, Barta 1978 u.a.). Die Erkenntnis, daß das Herz seinen Energiebedarf nur im aeroben Zustand adäquat decken kann, führte bei verschiedenen Arbeitsgruppen (Bethencourt 1981, Guerraty 1981, Mendler 1977, Spray 1977, Suzuki 1984, 1985, Tago 1983, Warner 1982, Wicomb 1982 u.a.) zur Entwicklung von Methoden der Perfusionskonservierung mit sauerstoffgesättigten Lösungen.

Sir Joseph Barcroft ermittelte im Jahre 1906 (Barcroft 1906-07) erstmals den Sauerstoffverbrauch des schlagenden und stillgelegten Säugetierherzens. Seitdem wurde von zahlreichen anderen Arbeitsgruppen der Sauerstoffbedarf unter verschiedenen mechanischen und metabolischen Voraussetzungen gemessen (Mercker 1958, Badeer 1956, Hoffmeister 1959, Bretschneider 1958, Arnold 1965, Gibbs 1980, Chitwood 1979, Jordan 1962, Bing 1959, Baller 1982, Whalen 1960, Bonhoeffer 1964, 1967, Archie 1973, Mc Keever 1958 u.a.). Die dabei ermittelten Werte weisen eine große Streubreite auf, wahrscheinlich auf Grund der verschiedenen methodischen Meßvoraussetzungen und -techniken.

Diese erhebliche Varianz machte es für uns notwendig, den Sauerstoffbedarf des Hundeherzens in tiefer Hypothermie zu ermitteln, um eine adäquate Sauerstoffversorgung während einer Langzeitkonservierung für Transplantationszwecke zu gewährleisten. Nicht zuletzt ist der Sauerstoffverbrauch ein guter Indikator zur Evaluierung der zellulären metabolischen und respiratorischen Aktivität in lebenden Geweben (Braunwald 1971, Gibbs 1978, Mc Keever 1958, Skeleton 1978, Chitwood 1979, Adachi 1978).

In der vorliegenden Arbeit ist die Ermittlung des Sauerstoffbedarfs ausgeführt, die an 7 Hundeherzen in 21 Meßreihen unter verschiedenen Temperaturen (0°C, 5°C, 10°C und 15°C) durchgeführt wurde. Dazu wurden die Organe in einem geschlossenen Perfusionssystem über einen Zeitraum von durchschnittlich 9 Stunden asanguin konserviert.

In einer anschließenden Versuchsserie, bei der Richtmann (1986) Hundeherzen nach 24-Stunden-Konservierung orthotop transplantierte, konnten die gewonnenen Erkenntnisse praktisch umgesetzt und verifiziert werden.

II. MATERIAL UND METHODEN

A. APPARATIVE VORAUSSETZUNGEN

1. PERFUSIONSAPPARAT

Der Perfusionsapparat ist in Abb. 1 dargestellt.

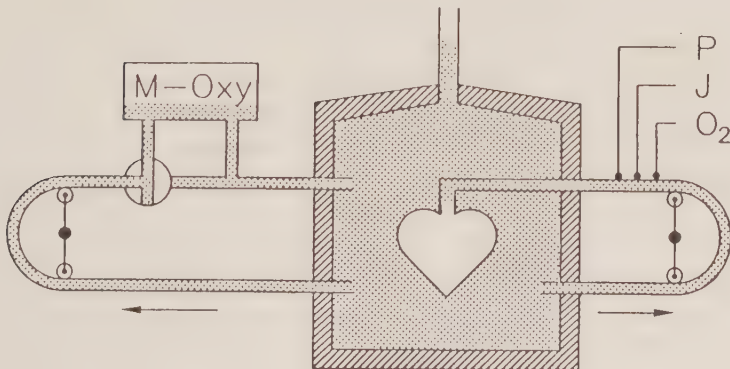


Abb. 1: Perfusionsapparat zur Herzkonservierung
Einzelheiten siehe Text

Aufgabe des Apparates, der für diese Untersuchung hergestellt wurde, ist eine kontinuierliche Perfusion des Hundeherzens mit einer asanguinen, sauerstoffangereicherten Perfusionslösung in einem geschlossenen System. Die Gewinnung und Analyse von Sauerstoffproben aus diesem System ermöglicht eine exakte Untersuchung des Sauerstoffbedarfs des Organs unter variablen Bedingungen.

Das Herz befindet sich in einer allseits verschlossenen Kammer mit einem Fassungsvermögen von 1.500 ml. Die Kammer besteht aus Plexiglas, sodaß das konservierte Organ sichtbar bleibt. Die gesamte Apparatur ist zu Reinigungs- und Sterilisationszwecken leicht zerlegbar.

Unterhalten wird der Perfusionskreislauf mit Hilfe einer geeichten Rollerpumpe(1). Diese transportiert die Perfusionslösung aus dem Organbad über einen Silikonschlauch zum Herzen.

Das Schlauchsystem ist über einen Konnektor an die Aortenwurzel angeschlossen, sodaß das Herz in der Konservierungseinheit schwimmt. Eine suffiziente Aortenklappe vorausgesetzt, durchströmt so das Perfusat orthograd die Koronargefäße. In den Schlauch zwischengeschaltet befindet sich ein Membranfilter(2) zur Filterung von angeschwemmten, organischen Bestandteilen.

Das "venöse" Perfusat gelangt über die eröffneten Vorhöfe zurück in das Organbad, wo es mit dem verbliebenen Pool durchmischt wird. Eine zweite Rollerpumpe(1) läßt über einen Membranoxygenator(3) das System auf einen PO₂ von ca. 500

(1) Fa. Stöckert-Instruments, München

(2) Millipore-Filter 3 µm, Typ 88, 132 mm, Neu Isenburg

(3) Membranoxygenator Modulung, Fa. Travenol, München

torr auf. Dazu dient Carbogengas (97% O₂/ 3% CO₂) mit einer Flußrate von 1-2 l/min. Ist die Perfusionslösung innerhalb der Kammer aufoxygeniert, so wird der Oxygenator ausgeklemmt, und die Pumpe dient nun zur gleichmäßigen Durchmischung des Perfusionspools.

Der Sauerstoffverbrauch läßt sich nun aus der Abnahme des Sauerstoffgehaltes im geschlossenen System bestimmen.

Die Temperatureinstellung erfolgt in einem, mit 10 l gefüllten, Wasserbad, in dem die gesamte Perfusionskammer eintaucht. Als Kühlaggregat dient ein Tauchkühler(1), der über einen Thermostaten(1) reguliert wird. Wiederholte Temperaturkontrollen ergaben Schwankungen von nur $\pm 0,3^{\circ}\text{C}$ gegenüber dem Sollwert. Das Kühlwasser wird mittels einer elektrischen Aquariumpumpe(2) mit einer Förderleistung von 3,8 l/min umgewälzt.

(1) Fa. Colora, Lauf, Württemberg

(2) Fa. Eheim, München

2. PERFUSIONSLÖSUNG

In der vorliegenden Versuchsreihe wurde die Lösung BM-86 nach Wissler (1) als Perfusionsmedium eingesetzt.

Tab. I zeigt die Zusammensetzung dieser Lösung.

Es handelt sich um eine industriell hergestellte kolloidfreie Lösung mit gleichbleibender Zusammensetzung und vollständiger Löslichkeit der darin enthaltenen Stoffe. Sterilität und gute Lagerungsfähigkeit sind ebenso gewährleistet.

Diese Lösung wurde ursprünglich als serumfreies Zellkulturmedium, vor allem zur Züchtung von Endothel- und Herzmuskelzellen, entwickelt.

Neben einer Vielzahl von Stoffen enthält sie grundsätzlich eine Elektrolytkonzentration, die dem extrazellulären Milieu entspricht. Das Medium enthält keine Sauerstoffträger, sodaß der Sauerstoff rein physikalisch in ihm gelöst ist.

3. LEX-O2-CON

Zur Sauerstoffmessung benutzten wir einen Lex-O2-Con Sauerstoff-Analysator (2). Mit diesem Gerät ist die Möglichkeit gegeben, den Sauerstoffgehalt einer Blutprobe oder eines Gasgemisches innerhalb von 4-10 min zu bestimmen (Karsh 1971, Valeri 1972). Im Gegensatz zu der Methode nach Van Slyke (1924), die aufwendig und zeitraubend ist sowie eine gut eingearbeitete Arbeitskraft voraussetzt, ist die hier beschriebene Methode einfach durchzuführen (Koch 1973) und benötigt bei der Messung in Vollblut lediglich eine Probenmenge von 20 µl.

(1) Fa. Boehringer, Ingelheim

(2) Lexington-Instruments Corp., Waltham, Mass., USA

	Mol/l		Mol/l
Adenin	50,0 µ	Adenosin	50,0 µ
Äthanol	1,0 µ	4-Aminobenzoesäure	2,0 µ
Bernsteinsäure	0,1 m	Calciumchlorid	2,0 m
Cholesterin	1,0 µ	Cholinchlorid	50,0 µ
Coenzym Q 10- Ubichinon	50,0 µ	Cytidin	1,0 µ
D-Biotin Vitamin H	1,0 µ	D-Ca-Pantothenat (B5)	5,0 µ
2-Deoxy-D-Ribose	5,0 µ	D-Galaktose	0,5 m
D-Glucurono-γ-lacton	0,1 m	D-Glucose	5,0 m
Dinatriumhydrogenphosphat	0,8 m	D,L-α-Liponsäure	2,0 µ
D,L-α-Tocopherylacetat (E)	1,0 µ	D,L-Carnithinchlorid	50,0 µ
D,L-Mevalolacton	5,0 µ	D-Ribose	20,0 µ
D-Xylose	20,0 µ	Ergocalciferol (D2)	0,2 µ
Folsäure (Vitamin Bc)	5,0 µ	Glycerin	50,0 µ
Glycin	0,2 m	Guanin	5,0 µ
Guanosin	20,0 µ	Hypoxanthin	5,0 µ
Kaliumchlorid	5,0 m	Kaliumdihydrogenphosphat	0,2 m
L-Alanin	0,2 m	L-Arginin	0,1 m
L-Ascorbinsäure (C)	0,2 m	L-Asparagin	0,1 m
L-Asparaginsäure	0,1 m	L-Carnosin	5,0 µ
L-Cystein	0,2 m	L-Glutamin	1,0 m
L-Glutaminsäure	0,1 m	L-Glutathion reduziert	3,0 µ
L-Histidin	0,1 m	L-Hydroxyprolin	10,0 µ
Linolensäure (Vitamin F)	5,0 µ	Linolsäure (Vitamin F)	1,0 µ
L-Isoleucin	0,2 m	L-Leucin	0,2 m
L-Lysin-HCL	0,2 m	L-Methionin	0,1 m
L-Ornithin-HCL	50,0 µ	L-Phenylalanin	0,1 m
L-Prolin	0,1 m	L-Serin	0,1 m
L-Threonin	0,2 m	L-Tryptophan	50,0 µ
L-Tyrosin	0,1 m	L-Valin	0,2 m
N-Magnesiumchlorid	1,0 m	Menadion (Vitamin K3)	0,2 µ
5-Methylcystosin	5,0 µ	Myo-Inosit	0,5 m
Natriumacetat	0,2 m	Natriumchlorid	120,0 m
Natriumcitrat	50,0 µ	Natriumhydrogencarbonat	10,0 m
Natriumpyruvat	0,1 m	Natriumsulfat	0,2 m
Nicotinsäureamid (PP)	20,0 µ	Ölsäure	5,0 µ
3-Phytylmenadion (K1)	0,2 µ	Pyridoxal-HCL	5,0 µ
Pyridoxin-HCL (B6)	2,0 µ	Retinylacetat (A)	1,0 µ
Riboflavin (B2)	1,0 µ	Rutin (B)	5,0 µ
Sarcosin (N-Methylglycin)	50,0 µ	Serumalbumin (Human)	7,7 µ
Taurin	0,1 m	Thiamin-HCL (B1)	5,0 µ
Thymidin	20,0 µ	Thymin (5-Methyluracyl)	5,0 µ
Uracil	5,0 µ	Uridin	20,0 µ
Vitamin B12	0,5 µ	Vitamin U	1,0 µ
Xanthin	5,0 µ	Xylit	10,0 µ

Tab I: Zusammensetzung des Perfusionsmediums BM-86
nach Wissler

Die folgende Funktionsbeschreibung sowie die Abbildung sind der Bedienungsanleitung (1) zum Gerät entnommen.

Das Gerät besteht aus einem gasführenden Teil (Abb. 2) und einem elektronischen Rechenteil.

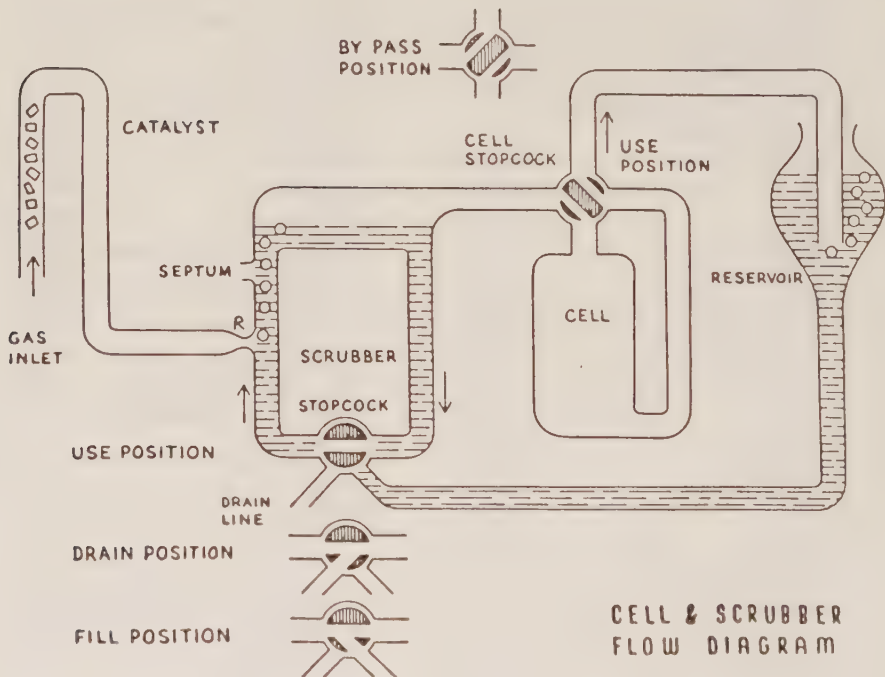


Abb. 2: Gasführender Teil des Lex-O2-Con Analysators.
Erläuterung im Text.

(1) Lex-O2-Con Operating and Instruction Manual, 1972

Ein Gasgemisch aus Stickstoff (N_2) und kleinen Mengen an Wasserstoff (H_2) sowie Kohlenmonoxid (CO) strömt über einen Katalysator. Dieser Katalysator vermittelt die Bindung von eventuell vorhandenem Sauerstoff mit Wasserstoff. Hierdurch gewinnt man ein sauerstofffreies Trägergas. Dieses Trägergas gelangt in ein Kreissystem, das mit Aqua destillata gefüllt ist, der sog. Scrubber, und erzeugt hier einen kontinuierlichen Gas- und Flüssigkeitsstrom. Mittels eines Dreiwegehahns kann der Gasstrom entweder über ein Wasserreservoir nach außen oder über die Meßzelle geleitet werden.

Die Meßzelle selbst besteht aus einer Cadmium-Anode und einer Kohlenstoff-Kathode, die durch eine mit Kaliumhydroxid beschichtete synthetische Faser voneinander getrennt sind. Gibt man nun ein Sauerstoff enthaltendes Gasgemisch in das System ein, so werden die Sauerstoffmoleküle aus dem Gas-Flüssigkeitsgemisch ausgewaschen und zur Meßzelle transportiert. An der Cadmium-Anode erfolgt nun eine Reduktion des Sauerstoffs, und pro Molekül werden vier Elektronen freigesetzt. Die Elektronen wandern im elektrischen Feld zur Kathode, wodurch der Stromkreis geschlossen und ein elektrischer Impuls abgegeben wird. Die Gesamtzahl der Elektronen wird durch Impulszählung gemessen und zu der Anzahl der Sauerstoffmoleküle in Beziehung gesetzt. Ein Digitalrechner mit Anzeige gibt das Ergebnis an.

Vor dem ersten Meßvorgang wird das Gerät mit einer Lösung geeicht, die zuvor mit einem bekannten Sauerstoffgehalt äquilibriert wurde. Der resultierende Digitalwert kann so zu den Werten der Meßproben in Beziehung gesetzt werden.

Injiziert wird eine Probenmenge von 50 μl mit einer Hamilton-Spritze(1).

(1) Fa. Hamilton, Darmstadt

Das Ende des Meßvorgangs - je nach Sauerstoffgehalt der Meßprobe - wird nach 4-10 min optisch und akustisch angezeigt.

B. VERSUCHSTECHNIK

1. VERSUCHSTIERE

Als Organspender dienten Bastardhunde beiderlei Geschlechts. Das Körpergewicht betrug zwischen 16 und 21 kg.

2. NARKOSE

Zur Prämedikation wurde 20 mg Base Phenothiazin(1) i.m. verabreicht. Nach ca. 30 min wurde über einen peripheren Venenverweilkatheter(2) die Narkose mit 20-25 mg Pentobarbital- Natrium(3) pro kg Körpergewicht induziert. Die Relaxierung erfolgte mit 3 mg Pancuroniumbromid(4) i.v. Nach endotrachealer Intubation des Versuchstieres erfolgte die Beatmung mit einem Volumen-Zeit gesteuerten Respirator(5), wobei Sauerstoff und Lachgas in einem Verhältnis von 1:1 gemischt waren. Die Atemfrequenz betrug 20/min, das Atemzeitvolumen 230 ml/kg x min, das Zeitverhältnis Inspiration/Expiration 1:3.

3. OPERATIONSTECHNIK

Zur Explantation des Hundeherzens wurde der Thorax in Rechtsseitenlage im 4. ICR linksseitig eröffnet. Das Perikard

(1) Combelen, Fa. Bayer, Leverkusen

(2) Abbocath-T 18 G, Abbott Ireland Ltd., Sligo, Ireland

(3) Nembutal, Dt. Abbott GmbH, Ingelheim a. Rhein

(4) Pancuronium, Fa. Organon, München

(5) Servoventilator 900, Elma Schönander, Stockholm, Schweden

wurde inzidiert und seitlich am OP-Feld hochgenäht. Anschließend erfolgte die Darstellung von Aorta ascendens, Arteria pulmonalis und des Arcus aortae unter sorgfältiger Resektion des periaortalen Fettbürzels mittels Elektrokauterisation. Nach Darstellung der Venae cavae wurde die obere Hohlvene extraperikardial, die untere intraperikardial mit je einem Nabelbändchen angeschlungen. Nunmehr erfolgte die Antikoagulation mit 500 IE Heparin(1) pro kg Körpergewicht i.v. Nach Durchtrennung der Hohlvenen wurde die Aorta im Bereich des Arcus abgeklemmt. Unmittelbar proximal der Aortenklemme erfolgte die Kanülierung der Aorta mit einer kurzen, weitlumigen Nadel, über die eine kardioplegische Lösung infundiert wurde. Zu diesem Zweck benutzten wir 1.000 ml handelsübliche, 5°C kalte, Lösung HTP nach Bretschneider(2), die mit einem Druck von ca. 50 cm H₂O eingeleitet wurde.

Nach Eintreten des Herzstillstandes wurde das Herz unter Mitnahme möglichst großer Vorhofanteile exzidiert. Das Organ wurde dann in zwei aufeinanderfolgenden Reinigungsbädern von jeweils 1.000 ml 5°C kalter Ringerlösung von anhaftendem Blut und organischem Material befreit. In den Aortenstumpf wurde anschließend ein Konnektor eingebunden, der den Anschluß des Herzens an die Perfusionseinheit ermöglichte. Zuvor wurde das Herz gewogen(3).

4. KONSERVIERUNG

Die Vorbereitungen zur Inbetriebnahme der Konservierungseinheit verliefen parallel zum Explantationsvorgang. Dabei wurde die Perfusionskammer mit 1.500 ml eisgekühlter Perfusions-

(1) Thrombophob, Nordmark Werke, Hamburg

(2) Fa. Dr. Franz Köhler Chemie, Alsbach, Bergstraße

(3) Waage Modell P 2000, Fa. Mettler-Instruments, Zürich, CH

lösung gefüllt und mit der Oxygenierung begonnen. Auch der Perfusionsschlauch und der dazwischengeschaltete Filter wurden mit Lösung aufgefüllt und sorgfältig entlüftet.

Die Temperatur des Wasserbades, in der sich die gesamte Apparatur befand, war bereits auf den gewünschten Wert einreguliert. Somit konnte das Herz unmittelbar nach der Explantation an das Perfusionssystem angeschlossen werden. Durch Inbetriebnahme der Rollerpumpen wurde einerseits die Perfusion aufgenommen, andererseits die Oxygenierung respektive die Durchmischung des Perfusates bewerkstelligt.

5. MESSPARAMETER

Über einen Zweikanalschreiber(1) wurden fortlaufend der Perfusionsdruck(2) und die Stromstärke(3) registriert.

Die Sauerstoffverbrauchsmessung erfolgte in 15-min Abständen. Dazu wurde mit einer Hamilton-Spritze über einen Spezialkonnektor in den Perfusionsschlauch eingegangen und eine 50 μ l-Probe entnommen, die sofort vom Lax-O₂-Con analysiert wurde.

Sank der Sauerstoffgehalt des Perfusates unter eine kritische Grenze, entsprechend einem PO₂ von ca. 100 mmHg, so wurde über eine Zeitspanne von 10-15 min die Reoxygenierung vorgenommen. Dieser Vorgang war beliebig oft wiederholbar.

- (1) Gould-Brush Instr. Systems Div., Cleveland, Ohio, USA
- (2) Druckwandler P23 Db, Statham Lab. Inc., Puerto Rico
- (3) Statham Sp 2202, Statham Inst. Inc., Oxward, Cal., USA

III. AUSWERTUNG

1. AUSWERTUNGSMETHODEN

Alle Meßreihen wurden nach der in III.3. beschriebenen Methode korrigiert und einer Regressionsanalyse unterworfen. Für jede Meßreihe wurden der Mittelwert, die Varianz, die Standardabweichung und der Korrelationskoeffizient errechnet. Das Konfidenzintervall betrug jeweils 95%.

Anschließend wurden alle Meßreihen einer Versuchsreihe miteinander korreliert und mit den o.g. Verfahren statistisch analysiert.

2. EICHVORGANG

Das Lex-O2-Con-Gerät gibt das Zählergebnis digital in Counts (CTS) an. Diese Counts müssen in den tatsächlichen Sauerstoffgehalt in ml/100 ml umgerechnet werden.

Dazu äquilibrierten wir Wasser mit geeichten Gasgemischen eines O2-Gehaltes von 21, 50 und 100% bei 5°C und erstellten mit diesen Lösungen eine Eichkurve. Für Eichung und Messung wurden gleiche Probenvolumina von 50 µl eingesetzt.

Es ergab sich die erwartete lineare Beziehung mit Nulldurchgang. Die Umrechnung von CTS in Vol% erfolgte mit dem Löslichkeitskoeffizienten von 3,74 ml O2/100ml Perfusat bei 5°C und 713,5 mmHg Umgebungsdruck.

3. KORREKTURMESSUNG

Innerhalb des Perfusionssystems besteht initial ein Sauerstoffpartialdruck (PO2) von ca. 500 torr. Bei atmosphärischem Luftdruck in München von ca. 710 torr herrscht ein PO2 von ca. 145 torr. Aufgrund dieser Konzentrationsunterschiede und des nicht absolut gasundurchlässigen Systems ergeben sich kontinuierliche Diffusionsverluste aus der Perfusionseinheit,

insbesondere über die Schlauchleitungen, in die Umgebung.

Ziel der Korrekturmessung war also, diese Verluste zu ermitteln. Dabei wurde die Perfusionskammer lediglich mit Perfusionslösung gefüllt und die Sauerstoffabnahme in 30-min Intervallen über einen Zeitraum von 840 min bei 5°C gemessen.

In Abb. 3 ist der Kurvenverlauf dieser Meßreihe dargestellt.

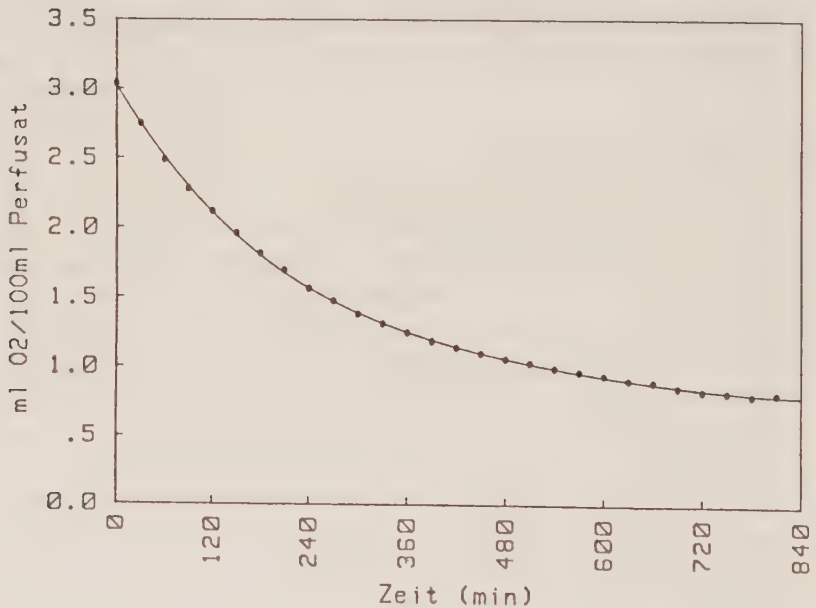


Abb.3: Kontinuierlicher Diffusionsverlust von Sauerstoff über 14 Stunden aus dem Perfusionsapparat in die Umgebung. Diese Kurve wurde zur Korrektur von den aktuellen Meßkurven subtrahiert.

Es zeigt sich, daß die Kurve sich asymptotisch dem atmosphärischen PO₂ nähert. Diese Korrekturkurve wird nun von jeder einzelnen Sauerstoffverbrauchskurve subtrahiert. Die resultierende Kurve zeigt dann den tatsächlichen Sauerstoffverbrauch an.

Abb. 4 verdeutlicht diesen Sachverhalt.

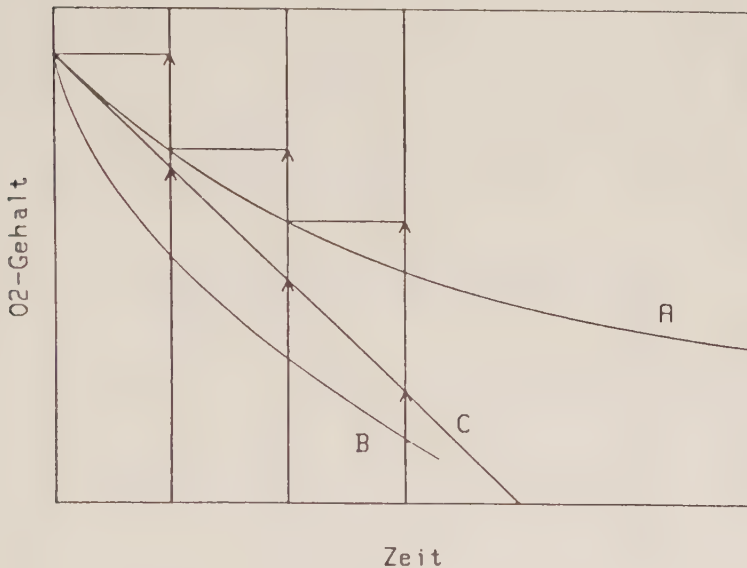


Abb.4: Ermittlung des tatsächlichen Sauerstoffverbrauchs.

A: Korrekturkurve (s. Abb. 3)

B: Gemessener Sauerstoffverlust

C: Resultante aus B nach Subtraktion von A

Kurve C entspricht somit der tatsächlichen Abnahme des Sauerstoffgehaltes im geschlossenen System durch den myokardialen Sauerstoffverbrauch. Dieser ist definiert durch die Steigung von C.

V. ERGEBNISSE

A. ALLGEMEINER ÜBERBLICK

Insgesamt wurden Sauerstoffverbrauchsmeasurements an sieben Hundeherzen vorgenommen. Dazu wurden die einzelnen Organe unterschiedlich lange konserviert.

An jedem Organ wurden mehrere Verbrauchsmessungen durchgeführt, wobei die Perfusionslösung vor Beginn einer neuen Meßreihe voll aufoxygeniert wurde. So konnten insgesamt 22 Meßreihen an den sieben Herzen vorgenommen werden (s. Tab. II).

Tab. II: Übersicht aller Versuche

Nr.	Temperatur in °C			
	0	5	10	15
1	A, B			
2		A, B, C	D	E
3		A, B	C	D
4		A, B, C		
5		A, B, C		
6		A, B, C		
7		A, B		

A-E: Jeweils bei einem Herzen durchgeführte Meßreihe

Grundsätzlich sollte vor allem der Sauerstoffbedarf des Hundeherzens bei 5°C ermittelt werden, da dieser Temperaturbereich für Langzeitkonservierungszwecke besonders geeignet erscheint.

Zusammenfassend ergeben sich 11 Meßreihen bei 5°C, 4 bei 5°C mit Herzaktionen und je 2 bei 0°C, 10°C sowie 15°C.

B. KONSERVIERUNGSBEOBACHTUNGEN

1. HERZGEWICHT

Während des Konservierungsvorganges konnte bei allen Herzen eine deutliche Gewichtszunahme beobachtet werden.

Tab. III zeigt diesen Sachverhalt.

Tab. III: Herzgewicht vor und nach Perfusion (in g)

Nr.	vor	nach	D	%	Perfusions- dauer in h
1	254	330	76	30	5,5
2	135	202	67	50	9,5
3	163	228	65	40	9,0
4	134	176	42	31	9,0
5	136	191	55	40	12,0
6	112	162	50	45	7,0
7	134	197	63	47	8,0

D: Differenz in g

Die Gewichtszunahme schwankte dabei zwischen 30% (Nr. 1) und 50% (Nr. 2), wobei das Herz Nr. 1 lediglich 5,5 h konserviert wurde.

Es ergab sich eine durchschnittliche Zunahme der Herzgewichte Nr. 2-6 von 42%.

2. DRUCK-STROMSTARKE-BEZIEHUNG

Zur Feststellung des Perfusionsbedarfs muß das Stromvolumen ermittelt werden, mit dem der Sauerstoffbedarf gedeckt werden kann. Dazu wurde an allen Herzen die Druck-Stromstärke-Beziehung ermittelt.

Abb. 5 zeigt den typischen Verlauf dieser Beziehung mit einem abszissenkonvexen Abschnitt unterhalb eines Druckes von 20 cm H₂O, dem sich oberhalb dieses Wertes ein linearer Verlauf anschließt.

Aus 9 Messungen an verschiedenen Herzen ergibt sich eine mittlere Flußrate von 46,6 ml Perfusat/ 100 g Herzgewicht x min bei 20 cm H₂O und 5°C.

Dieses Verhältnis blieb im Verlauf des Konservierungsvorganges nahezu konstant. Tab. IV zeigt exemplarisch die Druck-Stromstärke-Beziehung von Herz Nr. 2 für die Zeiten 0, 3h und 10h nach Perfusionsbeginn.

3. HERZAKTIONEN

Am konservierten Herzen konnten regelmäßig Herzaktionen beobachtet werden. Teils handelte es sich um Vorhofkontraktionen, teils um unkoordinierte lokale Kontraktionen der Ventrikelmuskulatur oder um geordnete Kontraktionen des gesamten Myokards.

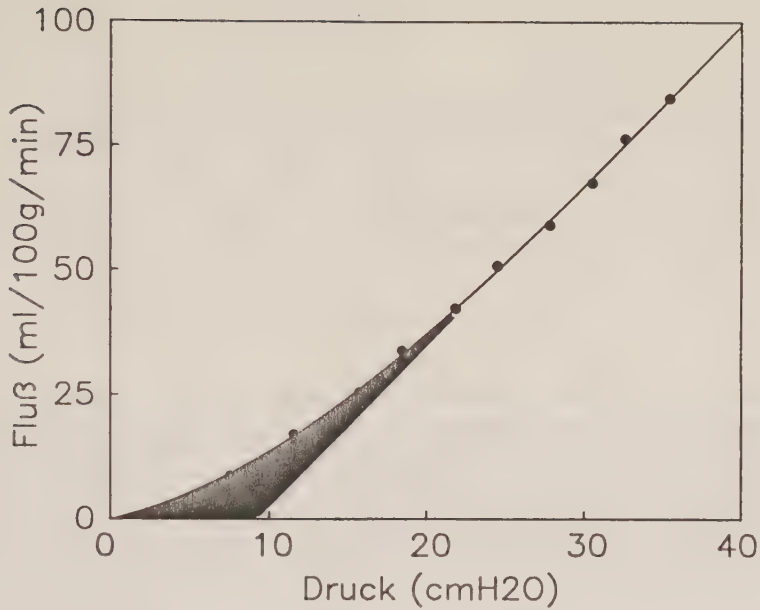


Abb. 5: Druck-Stromstärke-Beziehung eines bei 5°C perfundierten Hundeherzens

Tab. IV: Druck-Stromstärke-Beziehung nach 0, 3h und 10h
(Versuch Nr. 2)

RPM	ml/min	P0	P3	P10
5	11,4	5,5	5,0	5,5
10	22,8	9,0	7,5	8,5
15	34,2	12,0	11,0	11,5
20	45,6	14,0	12,5	13,5
25	57,0	16,5	15,0	16,0
30	68,4	18,0	17,0	18,0
35	79,8	20,0	19,0	20,5
40	91,2	22,0	21,0	22,5

P: Druck in mmHg

RPM: Umdrehungen pro Minute

Durch Infusion einer kardioplegischen Lösung oder durch Zugabe von Kaliumchlorid (KCl) konnten die Herzaktionen unterdrückt werden.

Abb. 6 zeigt die Herzstromkurve eines bei 5°C konservierten Herzens. Dieses Herz war über einen Zeitraum von ca. 4 Stunden aktiv und wies alle 50-60 sec. eine langsame, geordnete Ventrikelkontraktion auf.

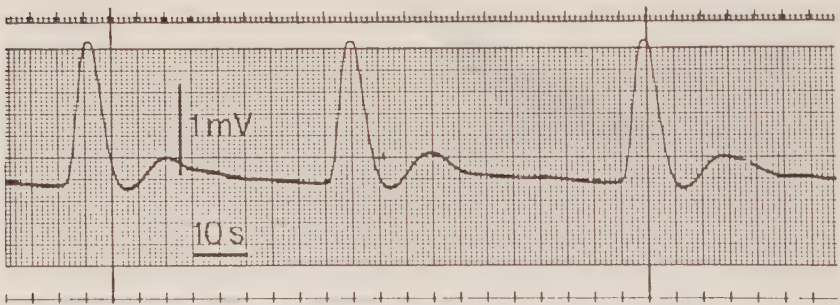


Abb.6: Elektrokardiogramm eines bei 5°C perfundierten Hundeherzens

C. SAUERSTOFFVERBRAUCH

1. ALLGEMEINER TEIL

Der Sauerstoffverbrauch wurde in 15-min Abständen gemessen.

Mit Ausnahme von Versuch Nr. 1, bei dem alle Messungen bei einer Temperatur von 0°C vorgenommen wurden, betrug die Ausgangstemperatur jeweils 5°C. In den Versuchsserien Nr. 2 und 3 wurde die Temperatur schließlich stufenweise auf 10°C und 15°C erhöht.

2. SAUERSTOFFBEDARF BEI 5°C

Wir haben in 11 Meßserien an 6 verschiedenen Hundeherzen den Sauerstoffbedarf bei 5°C ermittelt.

Die Ergebnisse sind in Tab. V zusammengefaßt. Die Kurvenverläufe demonstriert Abb. 7.

Tab. VI faßt die statistischen Daten zusammen.

Es ergibt sich somit ein Sauerstoffbedarf im Mittel von 0,21 ml/100 g Herzgewicht (HG) x min, bei einer Standardabweichung von 0,03.

Tab. VI: Statistische Auswertung des Sauerstoffbedarfs
bei 5°C

Anzahl der Versuche (N)	: 11
Mittelwert ($\bar{x}$)	: 0,21
Standardabweichung (s)	: 0,03
Konfidenzintervall (KI)	: 95%
Untere Grenze des KI	: 0,19
Obere Grenze des KI	: 0,23

3. SAUERSTOFFBEDARF BEI 5°C UND HERZAKTIONEN

In vier Meßreihen konnten wir Herzaktionen beobachten, die teilweise über Stunden anhielten. Die Auswertung des Sauerstoffbedarfs (Tab. VII) ergab erwartungsgemäß einen höheren Wert als die Meßreihe bei 5°C ohne nennenswerte Kontraktionsaktivität.

In Abb. 8 wird dieser Sachverhalt verdeutlicht. Es handelt sich um das gleiche Organ, das mit Zunahme der Perfusionsdauer eine immer größere Aktivität entwickelte.

Tab. V: Sauerstoffverbrauch isolierter Hundeherzen bei 5°C

Nr.	Zeit (min)								r	ml O ₂ / 100g·min
	0	15	30	45	60	75	90	105		
2A	730	709	648	592	545	505	457	-	0,997	0,20
2B	770	731	674	618	-	517	470	428	0,999	0,21
2C	532	424	429	378	332	293	-	-	0,998	0,21
3A	593	562	502	460	409	353	-	-	0,998	0,17
3B	492	462	403	355	309	267	-	-	0,996	0,16
4A	678	621	575	519	460	401	348	-	0,999	0,23
4B	506	460	409	365	325	288	-	-	0,997	0,18
4C	626	571	499	426	376	322	270	242	0,994	0,24
5A	467	414	356	305	270	224	175	134	0,997	0,21
6A	695	648	561	489	437	392	354	313	0,998	0,25
7A	711	661	590	524	476	416	364	313	0,998	0,24

Meßwerte in Counts (digitaler Meßwert des Lex-O₂-Con Analysators)
r: Korrelationskoeffizient

Der Sauerstoffbedarf beträgt bei diesen Herzen im Mittel 0,30 ml/100 g HG x min.

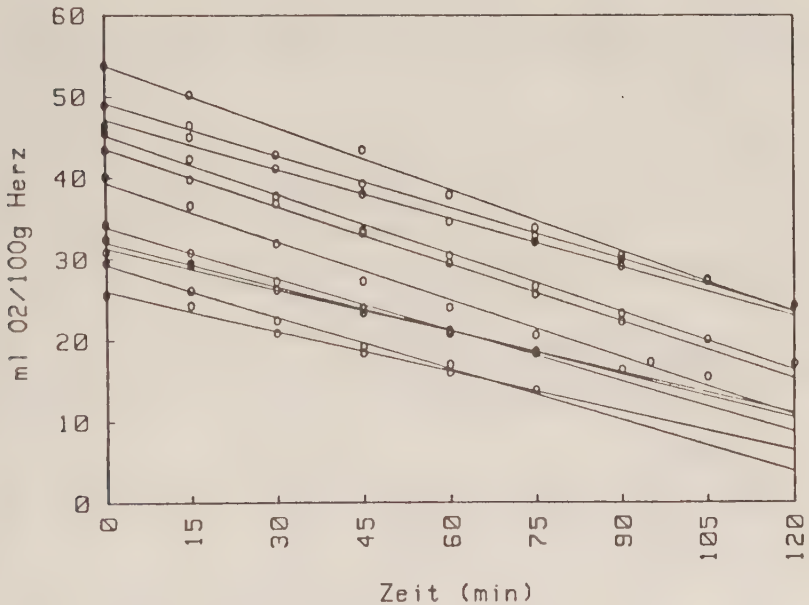


Abb. 7: Abnahme des Sauerstoffgehaltes im geschlossenen System während Perfusion isolierter Hundeherzen. Der Sauerstoffverbrauch entspricht der Steigung der linearen Regression. Alle Meßreihen bei 5°C.

4. SAUERSTOFFBEDARF BEI 0°C

An einem Hundeherz wurde zweimalig der Sauerstoffbedarf bei 0°C gemessen.

Tab. VIII stellt die Ergebnisse zusammen.

Als gemittelter Wert ergibt sich aus diesen Messungen ein Verbrauch von 0,09 ml O₂/ 100 g HG x min.

Tab. VII: Sauerstoffverbrauch isolierter Hundeherzen bei 5°C mit Herzaktionen

Nr.	Zeit (min)						r	ml O ₂ / 100g·min
	0	15	30	45	60	75		
5B	535	445	350	265	173	123	0,999	0,38
5C	267	205	152	102	-	-	0,999	0,23
6B	493	436	357	289	-	-	0,991	0,34
7B	553	501	426	368	313	-	0,998	0,26

Meßwerte in Counts (digitaler Meßwert des Lex-O₂-Con Analy-
sators) r: Korrelationskoeffizient

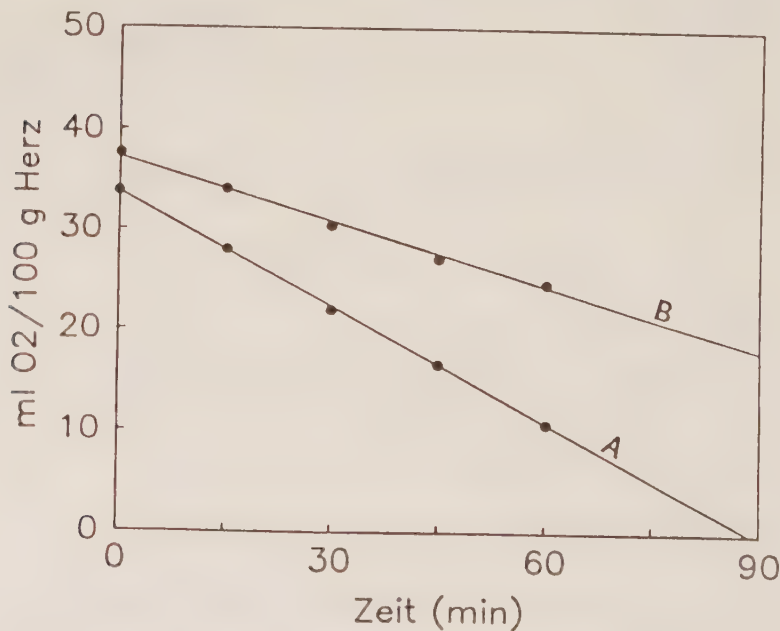


Abb. 8: Gegenüberstellung des Sauerstoffverbrauchs eines iso-
lierten Hundeherzens bei 5°C mit (A) und ohne (B)
Herzaktionen

Tab. VIII: Sauerstoffverbrauch isolierter Hundeherzen bei 0°C

Nr.	Zeit (min)						r	ml O ₂ / 100g·min
	0	15	30	45	60	75		
1A	799	754	733	662	632	-	0,976	0,09
1B	556	523	477	420	-	-	0,986	0,10

Meßwerte in Counts (digitaler Meßwert des Lex-O₂-Con Analy-
sators) r: Korrelationskoeffizient

5. SAUERSTOFFBEDARF BEI HÖHEREN TEMPERATUREN (10°C und 15°C)

Bei 2 Hundeherzen wurde die Temperatur stufenweise auf 10°C und 15°C erhöht, nachdem Messungen bei 5°C vorgenommen worden waren. Tab IX und X listen die dabei gewonnenen Daten auf.

Als Mittelwerte des Bedarfs errechnet sich für 10°C 0,30 ml O₂/100 g HG x min und für 15°C 0,44 ml O₂/100 g HG x min.

Abb. 9 zeigt den unterschiedlichen Sauerstoffbedarf bei 5°C, 10°C und 15°C am gleichen Organ.

Tab. IX: Sauerstoffverbrauch isolierter Hundeherzen bei 10°C

Nr.	Zeit (min)						r	ml O ₂ / 100g·min
	0	15	30	45	60	75		
2D	735	596	679	520	436	354	0,999	0,33
3C	565	500	446	341	254	-	0,993	0,27

Tab. X: Sauerstoffverbrauch isolierter Hundeherzen bei 15°C

2E	625	545	402	294	-	-	0,996	0,56
3D	387	281	204	-	-	-	0,996	0,32

Meßwerte in Counts (digitaler Meßwert des Lex-O₂-Con Analy-
sators) r: Korrelationskoeffizient

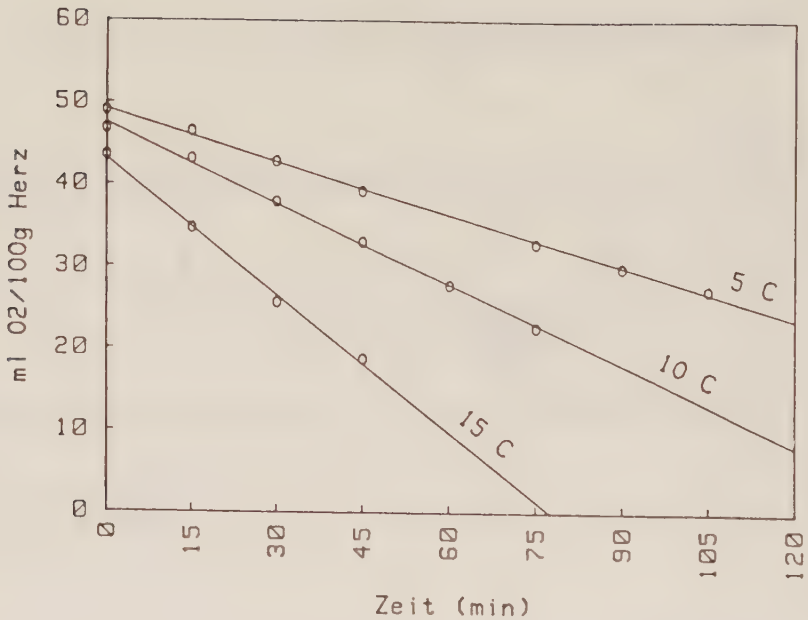


Abb. 9: Gegenüberstellung des Sauerstoffverbrauchs eines isolierten Hundeherzens bei 5°, 10° und 15°C.

6. KONTROLLVERSUCH MIT KALIUMCYANID (KCN)

In der Versuchsreihe Nr. 6B wurde 45 min nach Beginn einer Meßreihe 500 mg Kaliumcyanid (KCN) in das Perfusionssystem injiziert.

Das Cyanid-Ion blockiert die Cytochromoxidase in der dreiwertigen Stufe. Dadurch kann der Sauerstoff nicht aktiviert und für den Oxydationsprozeß nutzbar gemacht werden. Die mitochondriale Atmungskette und somit der Sauerstoffverbrauch kommen zum Erliegen.

Abb. 10 zeigt deutlich den Abbruch der zellulären Atmungsaktivität nach Zugabe von KCN. Über einen Zeitraum von 60 min sistiert der Sauerstoffverbrauch, der weitere Abfall der Kurve unterscheidet sich nicht vom Leerversuch (Abb. 5).

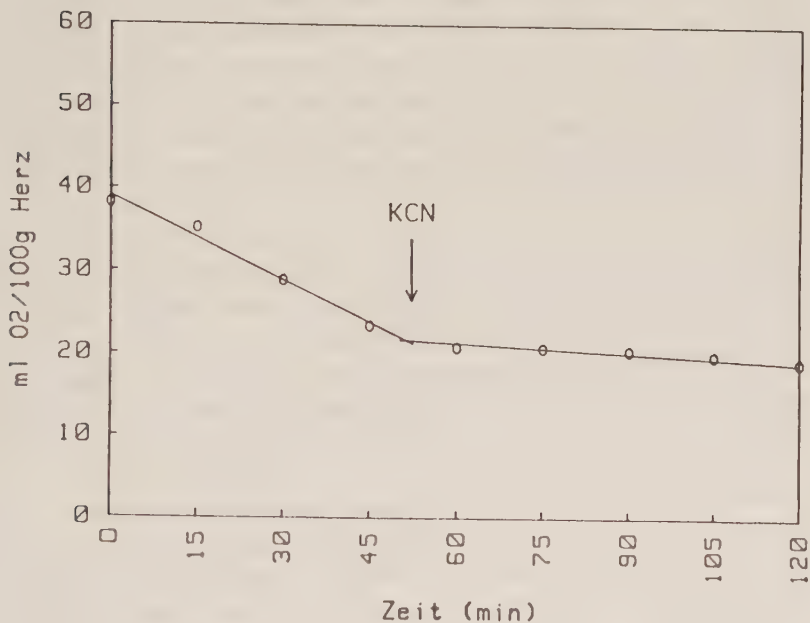


Abb. 10: Sauerstoffverbrauch eines isolierten Hundeherzens bei 5°C vor und nach Zugabe von Kaliumcyanid (KCN).

V. DISKUSSION

A. EINLEITUNG

Das Herz deckt seinen Energiebedarf unter physiologischen Bedingungen ausschließlich auf aerobem Wege (Mercker 1958, Bretschneider 1961, Isselhard 1964). Der anaerobe Abbau der Glykogenreserven kann keine ausreichende Energiemenge liefern. Eine anaerobe Nutzung von Glukose findet praktisch nicht statt (Gercken 1961). Die Überlebenszeit des Herzens unter anaeroben Bedingungen wird daher im wesentlichen von der Größe des Glykogendepots, von der Anpassung der Abbau-geschwindigkeit an den Energiebedarf und von der Höhe des temperaturabhängigen Energiebedarfs bestimmt (Schneider 1958, Bretschneider 1961).

Während die Substrate des oxydativen Stoffwechsels weitgehend gegeneinander austauschbar sind (Bing 1953, 1954) und ihre Konzentrationen teilweise erheblich gesteigert werden können (Lochner 1959), wird der Sauerstoff leicht zum Engpaß der Energieversorgung, zumal der Sauerstoffverbrauch pro Gewichtseinheit sehr hoch liegt (Bretschneider 1961).

Sistiert die Sauerstoffversorgung des Myokards kommt es sekundär rasch zum Abbau der energiereichen Phosphatreserven, die notwendig sind, um die intrazellulären Stoffwechselprozesse aufrecht zu erhalten (Brantigan 1972, Jennings 1978, Kübler 1970). Durch Akkumulation von Laktat und anderen sauren Stoffwechselprodukten kommt es zur Auflösung der lysosomalen Membrane. Die Konsequenz ist die Freisetzung von hydrolytischen Enzymen in das Zytoplasma der Myokardzelle (Barta 1978). Diese Enzyme bewirken schließlich eine intrazelluläre Autodigestion und Autolyse.

In adäquat perfundierten Herzen ist der kardiale Sauerstoffverbrauch ein guter Indikator der zellulären Atmungs- und Stoffwechselaktivität (Mc Kaeffer 1958, Gibbs 1978, Adachi 1968).

Unterschiedlichste Methoden wurden angewandt, um die zelluläre Integrität im Sinne einer Konservierung während einer mehr oder weniger langen Ischämiezeit beizubehalten.

Zur kurzzeitigen Myokardprotektion haben sich vor allem die pharmakologische Kardioplegie, die als intraoperatives Verfahren erstmals durch Melrose (1955) Anwendung fand, und die hypotherme Konservierung, als Methode erstmals von Gollan (1954, 1957) eingeführt, bewährt. Beide Prinzipien werden einzeln oder in Kombination weltweit praktiziert (Barta 1978, Mc Donagh 1982, Knoll 1977). Gibbs (1980) stellte fest, daß der Energiebedarf - und damit auch der Sauerstoffbedarf - des kardioplegischen Herzens $1/4$ bis $1/5$ im Vergleich zum aktiven Organ beträgt. Dabei erscheint wichtig, daß der Stillstand des Myokards innerhalb kürzester Zeit erfolgt, damit die myokardialen Energiereserven nach Unterbrechung der Blutzufuhr nicht aufgebraucht werden (Sunamori 1979, Preusse 1981).

Will man jedoch das Herz über einen längeren Zeitraum, etwa 16 bis 24 Stunden, konservieren, so sind diese Verfahren alleine nicht geeignet, eine sichere Myokardprotektion zu gewährleisten (Mendler 1977).

In unserem Institut haben wir uns daher entschieden, das initial kardioplegisch stillgelegte Herz in tiefer Hypothermie (5°C) zu konservieren, wobei der Sauerstoffbedarf durch eine kontinuierliche Perfusion mit einer oxygenierten Lösung gedeckt werden soll.

Literaturangaben über den myokardialen Sauerstoffbedarf weisen eine beträchtliche Streubreite auf. Außerdem sind Messungen in tiefen Temperaturbereichen spärlich, sodaß wir für eine optimale Langzeitkonservierung die Notwendigkeit sahen, diesen Sauerstoffbedarf exakt zu ermitteln.

B. KONSERVIERUNGSVORAUSSETZUNGEN

1. ENGERGIE- UND SAUERSTOFFBEDARF IN HYPOTHERMIE

Der Einfluß der Hypothermie auf die Reduktion aller Stoffwechselprozesse und damit Verringerung des Sauerstoffbedarfs ist hinreichend bekannt und auch in Bezug auf das Myokard vielfach untersucht (Barner 1977, Pilichowski 1980, Tsifutis 1970). Als einfachste Maßnahme bildet sie die Grundlage aller gebräuchlichen Konservierungsverfahren.

Bei einer Kühlung um 10°C sinkt der myokardiale Energiebedarf um einen Faktor (Q_{10}) 1,44 bis 2,0 (Jordan 1962, Arnold 1964, Badeer 1956, Bonhoeffer 1957).

Allein mit Hilfe der Hypothermie läßt sich die klinisch tolerable Ischämiezeit von ca. 15 Minuten (Cooley 1958) erheblich verlängern. Bretschneider (1961) ermittelte Zeiten von 20 min bei 27°C , 42 min bei 17°C und 92 min bei 7°C , die ein Herz nach Unterbrechung der koronaren Blutzirkulation sicher toleriert. Angell (1969) stellte in experimentellen Untersuchungen am Hundeherzen noch längere Toleranzzeiten fest. Er konnte bei einer Konservierungstemperatur von 15°C nach 230 min eine erfolgreiche orthotope Transplantation vornehmen. Die längste extrakorporale Aufbewahrungszeit mit anschließender, erfolgreicher orthotoper Transplantation wurde 1962 von Lower erreicht. Dabei konservierte er die Organe 7 Stunden in $2-4^{\circ}\text{C}$ kalter Kochsalzlösung.

Für stillgelegte Herzen in tiefer Hypothermie, z.B. zu Transplantationszwecken gilt heute eine sichere Zeitspanne von etwa 3-4 Stunden, bevor sich irreversible Schäden am Zellgefüge manifestieren (Billingham 1980, Cooper 1976, Spray 1977).

2. SAUERSTOFFBEDARFSDECKUNG DURCH ASANGUINE PERFUSION

Sinkt die Temperatur um 30°C so reduziert sich der myokardiale Energiebedarf etwa um den Faktor 20 (Mendler 1977), während die physikalische Löslichkeit von Sauerstoff in wässrigen Lösungen auf das Doppelte ansteigt (Römpp 1966). Dieser Sachverhalt ermöglicht in geradezu idealer Weise die Sauerstoffversorgung des Gewebes mittels einer sauerstoff-trägerfreien Perfusion, wobei der Sauerstoff lediglich physikalisch gelöst vorliegt. Diese Methode ist der blutigen Perfusion deutlich überlegen. Alterationen der Erythrozytenmembranen und -proteinen mit der Folge einer Hämolyse sowie multiple Mikroembolisierung durch Fettpartikel (Belzer 1968) werden umgangen, die Bereitstellung von kompatiblen Blutgruppenkonzentraten entfällt, Lagerungs- und Sterilitätsprobleme sind verringert.

Daher hat sich die asanguine Perfusion zu Konservierungszwecken des Herzens in vielen Arbeitsgruppen durchgesetzt (Proctor 1968, 1971, Copeland 1973, 1974, Cooper 1976, Guerraty 1981, Spray 1977, Wicomb 1983, Feemster 1969, Slapak 1969, Mendler 1977 u.a.).

C. KONSERVIERUNGSBEDINGUNGEN

1. PERFUSIONSLÖSUNG

Die Wahl einer geeigneten Perfusionslösung ist stets mit dem grundlegenden Problem verbunden, daß eine Entscheidung aufgrund von streng wissenschaftlichen Kriterien nicht zu fällen ist. Katz (1980) wies auf dieses Dilemma hin, indem er postulierte, daß etwa 10 Mio Experimente durchgeführt werden müßten, um die Vielzahl der verwendeten Inhaltsstoffe von kardioplegischen Lösungen in allen möglichen Kombinationen systematisch zu untersuchen, damit die ideale Zusammensetzung einer Perfusionslösung ermittelt werden könnte. Es ist daher nicht verwunderlich, wenn man auf empirische Erkenntnisse bei der Suche nach einem geeigneten Perfusat zurückgreift.

Bezüglich des pH-Wertes herrscht unter den verschiedenen Arbeitsgruppen (Wicomb 1980, Copeland 1973, Bethencourt 1981, Tago 1983, Guerraty 1981, Proctor 1971, Mendler 1977 u.a.) die Meinung vor, daß ein physiologischer Bereich um 7,4 optimal sei. Mendler (1977) konservierte in einer Serie von 11 Versuchen Hundeherzen bei 5°C über 24 Stunden durch intermittierende Perfusion und bei konstantem Druck von 20 cm H₂O. Er variierte dabei lediglich den pH-Wert zwischen 6,2 und 7,8 und konnte zeigen, daß bei einem pH von 7,4 die Laktatproduktion und der Phosphatverlust am geringsten waren.

Weiterhin kann festgestellt werden, daß Lösungen, die eine annähernd extrazelluläre Natriumkonzentration aufweisen die weiteste Verbreitung finden, während die Kaliumkonzentration zwischen 0 und 5 mmol/l und Kalzium zwischen 0,16 und 0,7 mmol/l variieren (Proctor 1971, Copeland 1973, Guerraty 1981, Mendler 1977 u.a.). Der Grundgedanke dabei ist, daß ein physiologisches Konzentrationsverhältnis intrazellulär/extrazellulär aufrecht erhalten werden soll und es somit zu geringeren Elektrolytverschiebungen kommt (Mendler 1977). Interessanterweise konnte Collins (1969) aufzeigen, daß die Konservierung der Niere mit einem Medium, das dem intrazellulären Elektrolytgehalt entspricht, erfolgreich möglich ist. Abouna (1971) geht dabei von der Annahme aus, daß aufgrund des fehlenden Ionengradienten keine oder nur geringe Elektrolytverschiebungen stattfinden. Am Herzen erwies sich dagegen das Collins'sche Verfahren gegenüber einer Lagerung bei physiologischem extrazellulärem Milieu eindeutig als unterlegen (Klein 1976, Mandler 1972).

Auch eine isolierte Erhöhung der Kaliumkonzentration wird von verschiedenen Autoren kontrovers diskutiert. Dabei stellten Calman (1972) und Mc Donagh (1982) einen günstigen Effekt fest, wenn die Kaliumkonzentration im Bereich von 15 mmol/l liegt. Dem widersprechen Mendler (1977) und Wicomb (1980), die einer physiologischen Konzentration den Vorzug geben.

Die von uns eingesetzte BM-86-Lösung nach Wissler umfaßt in seiner Zusammensetzung zunächst Salze mit den notwendigen Kationen Natrium, Kalium, Magnesium und Kalzium sowie Chlorid-, Phosphat-, Carbonat- und Acetat-Ionen als Anionen in einem extrazellulären Konzentrationsverhältnis bei physiologischem pH. Das Perfusat beinhaltet weiterhin eine große Gruppe von Aminosäuren sowie verschiedene Kohlenhydrate. Ferner sind enthalten: Peptide, Nucleoside, Vitamine und Cholesterin. Als neuartige Komponenten umfaßt es darüberhinaus ungesättigte Fettsäuren, Flavonoid, Ubichinon, Vitamin U und Mevalolacton. Alle Stoffe sind vollständig gelöst und unterliegen, aufgrund der industriellen Fertigung, nur minimalen Gehaltsschwankungen.

Diese Lösung wurde ursprünglich als serumfreies Zellkulturmedium entwickelt. Es liegen bisher günstige Erfahrungen in der Anzüchtung von Schweineleukozyten, Knochenmarkszellen und vor allem von Endothel- und Herzmuskelzellen vor (Wissler 1982), sodaß sich dieses Perfusionsmedium für die Herzkonservierung anbot.

Die darin enthaltenen Substrate decken in hohem Maße den Energiebedarf des konservierten Organs, wobei auch essentielle Aminosäuren und Fettsäuren zur Synthese wichtiger Stoffwechselprodukte zur Verfügung stehen. Dadurch sind die Voraussetzungen für einen physiologischen Metabolismus während der Konservierungsphase gegeben.

Das Flavonoid Rutin, auch als Vitamin P bekannt, hat eine günstige Wirkung auf Zellmembranen. Dies konnte vor allem als Stabilisationsfaktor bei Endothelzellen nachgewiesen werden (Rothblat 1972). Ubichinon oder Coenzym Q ist ein wesentlicher Elektronenüberträger bei biologischen Oxydationsprozessen innerhalb der Atmungskette und somit Schlüsselenzym im aeroben Metabolismus. Vitamin U und Mevalolacton haben sich für das Zellwachstum und als Proliferationsfaktoren als vorteilhaft erwiesen (Rothblat 1972).

Es muß jedoch nochmals darauf hingewiesen werden, daß die Auswahl des Perfusionsmediums nicht aufgrund seiner Komposition sondern hauptsächlich wegen seiner industriellen Verfügbarkeit als sterile und konfektionierte Handelsware erfolgte.

2. SAUERSTOFFMESSMETHODE

Seit etwa 15 Jahren steht zur Sauerstoffmessung eine Methode zur Verfügung, die sich bereits vielfach bewährt hat. Es handelt sich dabei um den Lex-O₂-Con-Analyzer der Fa. Lexington Instruments Corp. Die Arbeitsweise dieses Gerätes ist in II.A.3. eingehend beschrieben.

Dieser Apparat hat in vielen Bereichen das Verfahren nach Van Slyke (1924) abgelöst, da es wesentlich einfacher zu bedienen ist und zuverlässige Resultate liefert. Clerbaux (1973), Valeri (1972) und Koch (1973) haben dieses Gerät eingehend evaluiert und mit der Van Slyke-Methode verglichen. Sie fanden übereinstimmend eine Korrelation von r 0,98 bis 0,99 zwischen den beiden Verfahren. Clerbaux (1973) ermittelte außerdem eine Standardabweichung von 0,13 Vol% und einen Standardfehler des Mittelwertes von 0,09 Vol% für nicht-blutige Gasgemische.

Chitwood (1979) hat ebenfalls dieses einfache Verfahren gewählt, um den myokardialen Sauerstoffverbrauch in tiefer Hypothermie zu untersuchen und verglich die gewonnenen Daten mit Ergebnissen von Paralleluntersuchungen nach der Van Slyke-Methode, wobei er eine Korrelation von r 0,98 ermittelte.

Aufgrund dieser Ergebnisse entschieden wir uns für dieses Meßgerät, wobei wir die Präzision anhand von Eichtabellen ständig überprüften.

D. KONSERVIERUNGSBEOBACHTUNGEN

1. ÖDEM

Die Zunahme des Herzgewichts während des Konservierungsvorganges ist ein bekanntes Phänomen und wird von allen Arbeitsgruppen beobachtet.

So fand Bethencourt (1981) eine Gewichtszunahme von 29% nach 24-stündiger Konservierung des Hundeherzens, Spray (1977) eine Zunahme von 38% und Wicomb (1982) sogar Werte, die zwischen 21% und 83% lagen, wobei er die Unterschiede auf die verschiedene Zusammensetzung des Perfusates zurückführte. Er konnte zeigen, daß selbst extrem ödematöse Hunde- und Schweineherzen eine gute hämodynamische Funktion aufwiesen, nachdem er sie 24 Std. später orthotop transplantierte (Wicomb 1980, 1982). Wicomb wies darauf hin, daß die Ödemgröße keinen Schluß auf die Herzfunktion zuläßt. Die Arbeitsgruppe um Guerraty (1981) ermittelte eine Gewichtszunahme von 22% nach 24 Stunden-Konservierung.

Als Entstehungsursache muß wohl eine multifaktorielle Genese diskutiert werden. Gesichert erscheint der Zusammenhang zwischen Natrium und der Entstehung des hypoxie- und kältebedingten Ödems (Brendel 1964). Mandler (1977) bestätigte diesen Sachverhalt und konnte eine lineare Beziehung zwischen Wasser- und Natriumgehalt nachweisen. Eine umgekehrte Proportionalität fand Mandler zwischen Wassereinlagerung und dem Kaliumgehalt des Myokards.

Als weiteren Pathomechanismus postulierte Downs (1972) die kälteinduzierte Hemmung der Na-K-ATPase unterhalb einer Temperatur von 15°C. Die Folge wäre ein Überwiegen der passiven Diffusion von Natrium mit konsekutivem Wassereinstrom. Bethencourt (1981) widersprach jedoch dieser Theorie und stellte fest, daß die Na-K-ATPase auch bei Temperaturen um 4°C noch funktionsfähig ist.

Steiner (1977) mißt vor allem dem Sistieren des Lymphtransports beim kardioologisch relaxierten Herzen eine wesentliche Bedeutung bei. Dadurch fehlt die mechanische Lymphdrainage und eine erhöhte Filtrationsrate kann nicht kompensiert werden, besonders wenn kolloidfrie Lösungen als Perfusat Verwendung finden. Er folgerte daraus, daß es nötig sei, den hydrostatischen Perfusionsdruck deutlich unter den onkotischen Druck (36 cm H₂O) zu senken und das Perfusat mit einer kolloidosmotischen Substanz zu versehen. Steiner ist weiterhin der Meinung, daß Kortikosteroide einen membranstabilisierenden Effekt haben und daher zur Ödemprophylaxe angewendet werden sollten. So könnte die von Engelmann (1975) gefundene Endothelzellenschwellung zumindest partiell inhibiert werden.

Auch die Verteilung des Gewebewassers scheint von Bedeutung zu sein. Bethencourt (1981) wies lichtmikroskopisch nach, daß es sich in seinem Konservierungsmodell, bei dem er unter aeroben Bedingungen 24 Stunden Hundeherzen perfundierte, vorwiegend um ein interstitielles Ödem handelt. Am ischämischen Herzen hingegen zeigt sich eine vermehrte intrazelluläre Wasserablagerung (Buja 1971).

Anhand von Schichtuntersuchungen konnte Wieshammer (1981) nachweisen, daß - auch bei aerober Stoffwechsellaage - das Subendokardium des linken Ventrikels am stärksten von der Wassereinlagerung betroffen ist. Er diskutierte eine venöse Obstruktion bei einem gestörten Filtrations/ Rückresorptionsverhältnis, das unter anderem durch die kolloidfrie Perfusion unterhalten wird. Auch in seinen Untersuchungen handelt es sich um ein primär interstitielles Ödem.

In unserer eigenen Versuchsanordnung ergab sich eine durchschnittliche Gewichtszunahme von 42% bei einer mittleren Konservierungsdauer von 9 Stunden. Die geringste Zunahme betrug 31% (Nr. 4), die größte 50% (Nr. 2). Beide Herzen hatten das gleiche Ausgangsgewicht und wurden über 9,5 bzw.

9,0 Stunden perfundiert. Betrachtet man die Sauerstoffverbrauchswerte dieser beiden Organe, so besteht auch hier kein signifikanter Unterschied. Somit läßt sich das unterschiedliche Verhalten in Bezug auf die Ödemneigung nicht hinreichend erklären. Schwankungen dieser Größenordnung bei sonst gleichen Versuchsbedingungen wurden auch von anderen Autoren beschrieben (Wicomb 1980, 1982, Bonhoeffer 1967).

Ein weiterer, entscheidender Faktor der Ödementstehung stellt der Perfusionsdruck dar, dem das konservierte Herz ausgesetzt ist. Dabei geht man von der Vorstellung aus, daß ein geringerer hydrostatischer Druck zu reduzierter Filtration führt und somit der Ödementwicklung entgegenwirkt. Andererseits muß ein genügend hoher Perfusionsdruck herrschen, damit möglichst das gesamte Kapillarbett durchströmt wird. Wischnik (1977) konnte in einer Versuchsanordnung, bei der er lediglich den Perfusionsdruck änderte, bei ansonsten konstanten Parametern zeigen, daß die geringste Ödemneigung bei Druckwerten zwischen 15 und 20 cm H₂O vorherrscht, wobei er intermittierend perfundierte. Er kam so auf eine Gewichtszunahme von 13% nach 24 Stunden-Konservierung. Wischnik (1977) wies außerdem darauf hin, daß dieser Druck nicht unterschritten werden darf, wenn eine adäquate Versorgung aller Gewebeschichten gewährleistet werden soll. Dies konnte er anhand von steigenden Laktatwerten demonstrieren. Dieser Druckbereich entspricht auch dem, der von anderen Arbeitsgruppen favorisiert wird (Bethencourt 1981, Guerraty 1981, Spray 1977, Mendler 1977). Lediglich Wicomb (1980, 1982) setzt Perfusionsdrucke um 10 cm H₂O erfolgreich zu Konservierungszwecken von Schweine- und Hundeherzen bei 5°C ein.

Wir selbst perfundierten unsere Hundeherzen kontinuierlich mit einem Druck um 20-25 cm H₂O. Daraus ergibt sich wohl die stärkere Gewichtszunahme im Gegensatz zu den Ergebnissen von Wischnik.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß das Herzödem bei hypothermer Perfusion ein Problem darstellt, das von einer Vielzahl von Faktoren abhängt. Dabei spielen eine kälte-induzierte Schwellung durch Hemmung des aktiven Ionen-transportes, eine gesteigerte Filtration sowie eine Koronar- und Kapillardilatation bei Hypothermie und der mangelnde Abtransport von Lymphe durch Stilllegung des Organs eine entscheidende Rolle. Eine wesentliche Bedeutung scheint auch der Zusammensetzung der Perfusionslösung sowie der Höhe des Perfusionsdrucks zuzukommen.

2. DRUCK-STROMSTARKE-BEZIEHUNG

Die Flußrate, also die Menge an Perfusionslösung pro Zeiteinheit und Herzgewicht, die das Koronarsystem durchströmt, ist abhängig vom Perfusionsdruck einerseits und dem Gefäßwiderstand andererseits.

Wie bereits erwähnt, ist die Zielsetzung, eine ausreichende Perfusion zu gewährleisten, bei der das gesamte Kapillarbett erreicht wird, ohne jedoch durch Überperfusion, einer gesteigerten Ödementwicklung Vorschub zu leisten.

Betrachtet man das Druck-Stromstärke-Diagramm in Abb. 9, so erkennt man, daß der Kurvenverlauf unterhalb eines Druckwertes von 20 cm H₂O abszissenkonvex verläuft. Dies deutet darauf hin, daß mit steigendem Druck der Widerstand im Gefäßbett abnimmt oder daß vorher verschlossene Gefäße eröffnet werden. Zu gleichen Ergebnissen kommen Mandler (1977) und Wieshammer (1981). Die bereits erwähnten erhöhten Milchsäurespiegel, die Wischnik (1977) unterhalb eines Perfusionsdruckes von 15-20 cm H₂O gemessen hat, unterstützen diese Annahme.

Legt man einen Sauerstoffbedarf von etwa 0,2 ml/100 g HG x min bei 5°C zu Grunde und berücksichtigt man die physikalische Löslichkeit von Sauerstoff (5°C) im Perfusat

(0,5 ml/ 100 g x 100 mmHg), so läßt sich der Perfusionsfluß errechnen, der benötigt wird, um das Gewebe adäquat mit Sauerstoff zu versorgen. Dabei zeigt sich, daß bei 5°C lediglich 10-15 ml/ 100 g HG x min an Perfusat erforderlich wären. Diese Flußrate würde einen Druck um 10 cm H₂O erfordern, einen Wert also, der die zulässige untere Grenze für die Offenhaltung der Endstrombahn weit unterschreitet.

Daraus kann gefolgert werden, daß eine koronare Flußrate von 40 ml/ 100 g HG x min wie sie bei 20 cm H₂O resultiert nicht unterschritten werden darf. Diese Beobachtung steht im Einklang mit den Ergebnissen von Bethencourt (1981), Guerraty (1981), Spray (1977) und Richtmann (1986), die diese Hypothese am orthotopen Transplantationsmodell überprüften. Richtmann (1986) fand dabei bei 10 Transplantationsversuchen nach 20-24-stündiger Konservierung, daß die 5 überlebenden Herzen Ausgangsflußraten zu Perfusionsbeginn von mehr als 40 ml/ 100 g HG x min aufwiesen. Bei den 5 nicht erfolgreichen Transplantationen lagen die Ausgangsflußraten deutlich unter dem o.g. Wert.

In unseren Versuchsserien betrugen die Flußraten 45-50 ml/ 100 g HG x min. In Verlaufsmessungen konnten wir zeigen, daß die Flußrate auch über einen längeren Zeitraum trotz der Gewichtszunahme konstant blieb. Diese Beobachtungen entsprechen den Ergebnissen von Steiner (1977), der den Zusammenhang zwischen Perfusionsdruck und Flußabnahme untersuchte. Während bei einem Perfusionsdruck von 60 mmHg die Flußabnahme in 2 Stunden 90% betrug, blieb die Flußrate bei einem Druck von 20 mmHg konstant. Im Gegensatz dazu stellten andere Autoren, die mit ähnlichen Perfusionsdrücken arbeiteten, eine deutliche Abnahme der Flußrate im Zeitverlauf fest (Guerraty 1981, Wicomb 1980, Richtmann 1986). Sie führten dies hauptsächlich auf die Zunahme des peripheren Widerstandes auf Grund des Ödems zurück.

In unseren Versuchen bleibt also zu diskutieren, ob die Aortenklappen eventuell nicht vollkommen suffizient waren bzw. im Laufe der Zeit durch Wassereinlagerung eine, wenn auch nur geringfügige, Dilatation des Klappenringes eintrat, die den Abfluß von Perfusat in den Ventrikel erlaubte. Ebenso könnte es sein, daß Anteile der Perfusionslösung über arterio-venöse shunts abgeflossen sind und somit eine "normale" Flußrate vortäuschten.

Festzuhalten bleibt, daß eine Flußrate von 40 ml/ 100 g HG x min bei einem Druck von ca. 20 cm H₂O nicht unterschritten werden sollte, um ein gleichförmiges Perfusionsmuster aufrecht zu erhalten. In der Regel kommt es durch die ödemneigung im Verlauf des Konservierungsvorganges zu einer stetigen Abnahme der Flußrate.

E. SAUERSTOFFVERBRAUCH

1. ALLGEMEINER ÜBERBLICK

Tab. XI gibt einen Literaturüberblick der Sauerstoffverbrauchswerte verschiedener Autoren. Dabei wurden die Angaben für das stillgelegte Herz in Normothermie den Werten für das hypotherm-schlagende und hypotherm-stillgelegte Herz gegenübergestellt. Aus dieser Tabelle wird ersichtlich, daß die Angaben stark divergieren.

So ermittelte Bing (1959) am kardioplegisch normothermen Hundeherzen einen Sauerstoffbedarf von 4,8 ml/ 100 g HG x min gegenüber 1,2 ml/ 100 g HG x min bei Hoffmeister (1959); eine Differenz um den Faktor 4.

Für das tief hypotherme (4°C und 5°C) Hundeherz sind Literaturangaben spärlich. Bonhoeffer (1967) errechnete einen Bedarf von 0,13 ml O₂/ 100 g HG x min, während Arnold (1964), zeitabhängig, 0,8-1,1 ml O₂/ 100 g HG x min angibt; ein Unterschied um den Faktor 5 bis 7.

Tab. XI: Literaturübersicht myokardialer
Sauerstoffverbrauchswerte

Autor	Temp. (°C)	ml O ₂ / 100g min	Spezies	Bem.
Bing (1959)	37	4,82	Hund	K
Arnold (1964)	37	3,91	Ratte	K1
		2,75	Ratte	K2
Jordan (1962)	37	3,27	Meerschw.	K2
		1,84	Meerschw.	K3
Rhode (1910)	37	2,40	Kanninchen	K
Cohn (1935)	37	2,23	Hund	K4
Whalen (1960)	37	2,10	Ratte	K
Laurent (1956)	37	2,00	Hund	K4
Mc Keever (1958)	37	2,00	Hund	K
Bretschneider (1958)	37	1,00	Kleintiere	K
Van Citters (1957)	37	1,98	Hund	K4
Lee (1960)	37	1,93	Katze	K
Chitwood (1979)	37	1,85	Hund	K
Gibbs (1980)	37	1,74	Hund	K
Kohn (1958)	37	1,60	Kanninchen	K
Hoffmeister (1959)	37	1,20	Hund	K
Whalen (1960)	37	0,93	Katze	K
Arnold (1965)	34	3,40	Ratte	K
Chitwood (1979)	32	0,82	Hund	K
Badeer (1959)	32	4,47	Hund	S
Archie (1973)	32	2,90	Hund	S
Baller (1982)	31	4,36	Hund	S
Badeer (1956)	29	4,02	Hund	S
Archie (1973)	27	2,50	Hund	S
Badeer (1956)	26	3,17	Hund	S
Archie (1973)	22	1,90	Hund	S
Chitwood (1979)	22	0,73	Hund	S
	18	0,55	Hund	S
Arnold (1965)	14	1,60	Ratte	S

Fortsetzung Tab. XI:

Preusse (1981)	11	0,14	Ratte	S
Bonhoeffer (1964)	10	0,30	Hund	S
Arnold (1965)	24	2,60	Ratte	K
Chitwood (1979)	28	0,89	Hund	K
Bonhoeffer (1964)	5	0,40	Hund	F
Bonhoeffer (1967)	5	0,13	Hund	K
Arnold (1965)	4	0,90	Ratte	K
Verfasser (1987)	5	0,21	Hund	K

K : Kardioplegie

K4: auf Frequenz 0 extrapoliert

K1: nach 10 min

S : schlagendes Herz

K2: nach 30 min

F : Kammerflimmern

K3: nach 120 min

Tab. XII: Literaturübersicht der Q-Werte von Myokardgewebe

Autor	Q-Wert	Temperatur- bereich (°C)	Spezies
Badeer (1956)	1,83	36-26	Hund
Whalen (1960)	1,60	35-25	Hund
Bretschneider (1961)	2,00	---	Hund
Jordan (1962)	1,71	---	Meerschw.
Arnold (1964)	1,50	35-25	Ratte
	1,60	25-15	Ratte
	1,80	15- 5	Ratte
Bonhoeffer (1964)	5,00	37- 7	Hund
Arnold (1965)	1,44	34-24	Ratte
Bonhoeffer (1967)	2,00	15- 5	Hund
	1,60	25-15	Hund
	1,50	35-25	Hund
Bircks (1967)	2,00	---	Mensch
Verfasser (1987)	2,00	15- 5	Hund

Daraus wird ersichtlich, daß die methodischen Ansätze einen großen Einfluß auf die Ermittlung der Verbrauchswerte haben. Krebs (1950) machte dies anhand der Tierspezies deutlich, indem er experimentell nachwies, daß Tierspezies von geringerer Größe, z.B. Ratten oder Meerschweinchen, einen um den Faktor 2/3 höheren Sauerstoffbedarf pro 100 g Herzgewicht gegenüber Hund oder Mensch aufweisen.

Auch der Einfluß der kardioplegischen Lösung bzw. des Perfusionsgemisches auf den Sauerstoffbedarf ist vielfach diskutiert worden. Arnold (1964) konnte den Sauerstoffbedarf des Rattenherzens durch einen Procain-Stillstand um 50% senken im Vergleich zum KCl-Stillstand. Diese Meinung teilten auch Isselhard (1964) und Bonhoeffer (1964), während Mc Keever (1958) für die Kalium-Kardioplegie einen reduzierten Stoffwechselumsatz ermittelte.

Viele Autoren (Arnold 1965, Jordan 1962, Bonhoeffer 1976, Hoffmeister 1959) beschrieben zudem eine Abhängigkeit des Sauerstoffverbrauchs von der Perfusionszeit. So fand Arnold (1965), daß die Sauerstoffabnahme in den ersten 30 Minuten nach dem Stillstand stetig abnimmt, um anschließend eine relative Konstanz aufzuweisen.

Hinsichtlich der in der Literatur angegebenen Werte für den Q_{10} , als Gradmesser für die Abnahme des Sauerstoffverbrauchs pro 10°C , herrscht hingegen eine hohe Übereinstimmung (s. Tab. XII). Nach der Arrhenius-Gleichung ist eine Zunahme des Q_{10} -Faktors mit sinkender Temperatur zu erwarten. Diese Tatsache spiegelt sich in den Werten von Arnold (1964) und Bonhoeffer (1967) wider, die am Ratten- bzw. am Hundeherz Messungen in Bereichen von 35°C bis 5°C vorgenommen haben.

In unseren eigenen Versuchen betrug der Q_{10} für den Temperaturbereich 5° – 15°C ca. 2, d.h. der Sauerstoffverbrauch wird in diesem Bereich verdoppelt. Dieser Wert fügt sich zwanglos in die Ergebnisse der o.g. Autoren ein.

Arnold (1965) und Bonhoeffer (1967) ermittelten - in Übereinstimmung mit der Mehrzahl anderer Arbeitsgruppen - den Sauerstoffbedarf des 5°C kalten Ratten- bzw. Hundeherzens, indem sie je eine O₂-Meßelektrode im "arteriellen" Schenkel der Perfusionsanordnung und in den rechten, "venösen" Vorhof plazierten. An Hand der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz errechneten sie den Gesamtbedarf.

Um jegliche Störfaktoren zu eliminieren, die durch Messungen in einem offenen System auftreten, gaben wir einer geschlossenen Versuchsanordnung den Vorzug. Weiterhin stellten wir uns zur Aufgabe, den Sauerstoffbedarf in einer Situation zu messen, die prospektiv einer klinisch relevanten Konservierungsmethode zu Transplantationszwecken nahe kommen soll.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß aufgrund der erheblich differierenden methodischen Ansätze die Literaturangaben zum Sauerstoffbedarf des hypothermen Hundeherzens stark divergieren. Für unsere Zwecke mußten wir daher eine eigene Bedarfsbewertung vornehmen, um eine optimale Langzeitkonservierung des Herzens sicherzustellen.

2. BEI 5°C

In unseren 11 Versuchsserien betrug der Sauerstoffbedarf des stillgelegten Hundeherzens bei 5°C 0,2 ml/ 100 g HG x min, bei einer Standardabweichung von 0,03 und einer unteren Konfidenzgrenze von 0,19 bei einer oberen von 0,23 (Konfidenzintervall 95%).

Geht man vom Sauerstoffverbrauch des normotherm, in Ruhe schlagenden Herzens von 6,5 bis 10,0 ml/ 100 g HG x min aus (Berglund 1957, Bernhard 1960, Bing 1959, 1961, Hoffmeister 1959, Baller 1982, Gibbs 1980, Hackel 1954), so erreicht man durch Kardioplegie und tiefe Hypothermie (5°C) eine Reduktion des Sauerstoffverbrauchs um den Faktor 33 bis 50.

Zur Verdeutlichung ein weiterer Vergleich: Bei 5°C benötigt das Herz lediglich einen O₂-Minutenbedarf, der am normotherm arbeitenden Herz einer Menge entspricht, die bereits nach zwei Kontraktionen aufgebraucht ist.

Dieser geringe Bedarf ermöglicht also, das Herz unter aeroben Bedingungen zu konservieren, ohne dabei auf Sauerstoffträger zurückgreifen zu müssen, da die physikalische Löslichkeit von Sauerstoff in wässriger Lösung völlig ausreichend ist.

3. BEI 5°C UND HERZAKTIONEN

In vier Meßreihen konnten wir eine deutliche Herzaktivität, teilweise über Stunden andauernd, beobachten.

Die Frage, warum einige Herzen aktiv wurden und andere nicht, ist nicht schlüssig zu beantworten. Alle Herzen wurden mit der gleichen Menge an kardioplegischer Lösung intraoperativ diastolisch arretiert. Die aktiven Herzen waren offensichtlich in der Lage, nach Ausschwemmen des Kardioplegikums ihre Tätigkeit spontan aufzunehmen.

Der Sauerstoffbedarf lag erwartungsgemäß mit 0,3 ml/ 100 g HG x min deutlich über dem der Vergleichsgruppe (5°C ohne Herzaktionen), nämlich um 0,1 ml/ 100 g HG x min oder 50%.

Hoffmeister (1959) stellte fest, daß sich der Gesamtsauerstoffverbrauch des arbeitenden Herzens aus den drei Einzel-faktoren a) Ruheverbrauch b) frequenzabhängiger Verbrauch und c) leistungsabhängiger Verbrauch zusammensetzt. In Übereinstimmung mit Gregg (1958) konnte er eine lineare Beziehung zwischen Frequenz und Sauerstoffbedarf nachweisen. Bonhoeffer (1967) bestätigte dieses Ergebnis und postulierte außerdem, daß der Sauerstoffbedarf pro Herzschlag temperaturunabhängig und damit konstant sei. Er ermittelte gleiche Verbrauchswerte pro Herzschlag für das bei 15°C, 25°C und 37°C arbeitende Herz.

In unseren Fällen betrug die Frequenz etwa eine Kontraktion pro Minute. Berücksichtigt man nun den um 0,1 ml/ 100 g HG x min erhöhten Sauerstoffbedarf, der dem Sauerstoffverbrauch einer Herzaktion entspricht (vgl. V.E.1.), so deckt sich dieser Befund mit dem von Bonhoeffer.

4. BEI 0°C

Die Messungen am 0°C kalten Herzen ergaben einen Bedarf von 0,09 ml O₂/ 100 g HG x min. Dieser Wert entspricht einem Q₁₀ (0°-10°C) von ca. 3. Extrapoliert man diesen Meßwert auf 37°C so ergibt sich ein Verbrauch von etwa 3,5 ml O₂/ 100 g HG x min. Dieser O₂-Bedarf liegt damit zwischen den von Bing (1959) und Cohn (1935) angegebenen Werten für das normotherme, kardioplege Hundeherz.

Die Betrachtung des Sauerstoffverbrauchs bei 0°C ist jedoch mehr von wissenschaftlichem als von klinisch-praktischem Interesse. Dieser Temperaturbereich birgt für Konservierungszwecke mehr Gefahren als Vorteile, da nicht auszuschließen ist, daß es zur Kryodenaturation funktioneller Proteine mit konsekutiver Zerstörung ihrer enzymatischen Aktivität kommt (Karrow 1965).

5. BEI HÖHEREN TEMPERATUREN (10°C UND 15°C)

Der bei 10°C gemessene Sauerstoffbedarf von 0,3 ml/ 100 g HG x min entspricht exakt dem von Bonhoeffer (1964) ermittelten Wert.

Der 15°C-Wert (0,4 ml O₂/ 100 g HG x min) stimmt mit Arnolds (1965) Messung am Rattenherz überein.

Für den Temperaturbereich 5°-15°C errechnet sich ein Q₁₀ von 2, ebenfalls ein Wert, der sich zwanglos in die Resultate von Bonhoeffer (1967) und Bretschneider (1961) einfügt.

Der erhöhte Sauerstoffverbrauch ist zum einen die Folge der gesteigerten Umsatzrate, zum anderen aber auch die der Zunahme der Herzfrequenz, da bei Temperaturerhöhung der depressorische Effekt auf das Reizleitungssystem abnimmt (Bonhoeffer 1967).

6. KONTROLLVERSUCH MIT KALIUMCYANID (KCN)

In einem Kontrollversuch, bei dem wir die mitochondriale Atmung mit KCN unterbrechen, konnten wir nachweisen, daß das Herz zuvor seinen Energiebedarf tatsächlich aerob gedeckt hatte.

Die Aufrechterhaltung aerober Stoffwechselprozesse ist für eine erfolgreiche Herzkonservierung eine unbedingte Voraussetzung. Nach Schätzungen von Lochner (1959) deckt das arbeitende Herz nur 10% seines Energiebedarfs auf anaerobem Weg. Keul (1964, 1965) geht sogar von einer anaeroben Umsatzrate von lediglich 2% aus. Eine Aufrechterhaltung des metabolischen Gleichgewichts (steady state) wäre also auf anaerobe Weise allein, selbst für kürzeste Zeit, nicht möglich (Isselhard 1962, Kübler 1964).

Die Sauerstoffreserven des Myokards, bestehend aus einem geringen Anteil physikalisch gelöstem Sauerstoff und dem Myoglobin, sind äußerst gering (Opitz 1952), und sind am normotherm arbeitenden Myokard bereits nach 3-4 Kontraktionen erschöpft (Bretschneider 1961).

Wichtige Energieträger stellen daher Glykogen sowie Kreatinphosphat und ATP dar. Im normal arbeitenden, adäquat oxygenierten Herz besteht ein Gleichgewicht zwischen Auf- und Abbau dieser Metabolite (Lundsgaard-Hansen 1966). Kreatinphosphat dient kurzfristig zum Aufbau von ATP, fällt jedoch bereits nach 4 Minuten unter eine kritische Grenze von 2 $\mu\text{mol/g}$. Diese Zeitspanne läßt sich durch Kühlung auf 5°C um 26 Minuten verlängern (Lundsgaard-Hansen 1966).

ATP wird innerhalb der Myokardzelle vor allem für zwei wichtige Prozesse benötigt: 1) Zur Funktionserhaltung des Sarkoplasmatischen Retikulums, als Kalziumquelle für den Erregungsablauf und 2) zur Strukturhaltung der Myofibrillen (Hess 1978).

Sind diese Energiereserven erschöpft, so wird unter anoxischen Bedingungen Glykogen anaerob verstoffwechselt (Gott 1962). Durch Akkumulation von Laktat (Brantigan 1972) resultiert eine Azidose, die geeignet ist, intrazelluläre, autolytische und autolytische Prozesse in Gang zu bringen (Buja 1971, Hubner 1971).

Diese Ausführungen zeigen, daß man durch eine rasche und tiefe Hypothermie wichtige Energiereserven des Myokards über einen gewissen Zeitraum hinweg konservieren kann. Dadurch gewinnt man einen kurzen Spielraum, der es ermöglicht, eine adäquate aerobe Konservierung vorzubereiten und durchzuführen. Wichtig dabei ist, daß die Energieträger nicht aufgebraucht werden, damit im Anschluß an den Konservierungsprozeß eine ausreichende myokardiale Funktion gewährleistet ist (Sonnenblick 1976, Bethencourt 1981, Mendler 1977).

F. SCHLUSSFOLGERUNGEN

1. INTERMITTIERENDE PERFUSION

Wie in Abschnitt V.D.2. ausführlich diskutiert und durch Experimente von Wieshammer (1981) und Mendler (1977) bestätigt, darf der Perfusionsdruck 20 cm H₂O nicht unterschreiten, damit eine ausreichende Perfusion des gesamten Gefäßnetzes gewährleistet bleibt. Daraus resultiert eine Flußrate von 40-50 ml/ 100 g HG x min.

Geht man von unseren Sauerstoffverbrauchswerten bei 5°C aus, so errechnet sich, daß eine Flußrate von 10-15 ml/ 100 g HG x min durchaus ausreichend wäre um den geforderten Sauer-

stoffbedarf zu decken, wobei jedoch der kritische Perfusionsdruck unterschritten würde. Es resultiert also eine "Luxusperfusion", die wiederum einem ödem Vorschub leistet. Wir zogen daraus den Schluß, daß sich eine intermittierende Perfusion als Ausweg aus diesem Dilemma anbietet.

Während andere Arbeitsgruppen (Guerraty 1981, Wicomb 1982, 1984, Bethencourt 1981, Copeland 1973 u.a.) ein kontinuierliches, non-pulsatiles Perfusionsmuster favorisieren, entwickelten wir in Anlehnung an die Arbeiten von Mandler (1977), Wischnik (1977) und Wieshammer (1981) einen Perfusionsapparat, der nach einer Pausendauer von 25-30 sec. die Koronarien perfundiert.

Abb. 11 zeigt diese Konservierungseinheit.

Wie in der Versuchsanordnung von Wicomb (1983) diente Carbo-gas (97% O₂, 3% CO₂) sowohl als Treibgas zur Zirkulation der Perfusionslösung als auch zu dessen Oxygenierung. Das hat den Vorteil, daß kein elektrisch angetriebenes Pumpensystem benötigt wird. Durch Schluß eines Magnetventils baut sich in der Perfusionskammer ein Überdruck auf, der das Perfusat über eine Steigleitung in das - oberhalb der Aorta befindliche - Reservoir treibt. Nach Erreichen eines "systolischen" Soll-druckwertes von 20 cm H₂O über der Aortenwurzel wird das Magnetventil durch einen elektronischen Impuls geöffnet, sodaß das Treibgas die Perfusionskammer wieder frei verlassen kann. Der Reservoirinhalt kann nun über die Koronargefäße abfließen. Ist ein "diastolischer" Druckwert von 12 cm H₂O erreicht, schließt sich das Ventil wieder und ein neuer Zyklus folgt. Das gesamte Konservierungssystem war in einem 5°C kalten Wasserbad untergebracht.

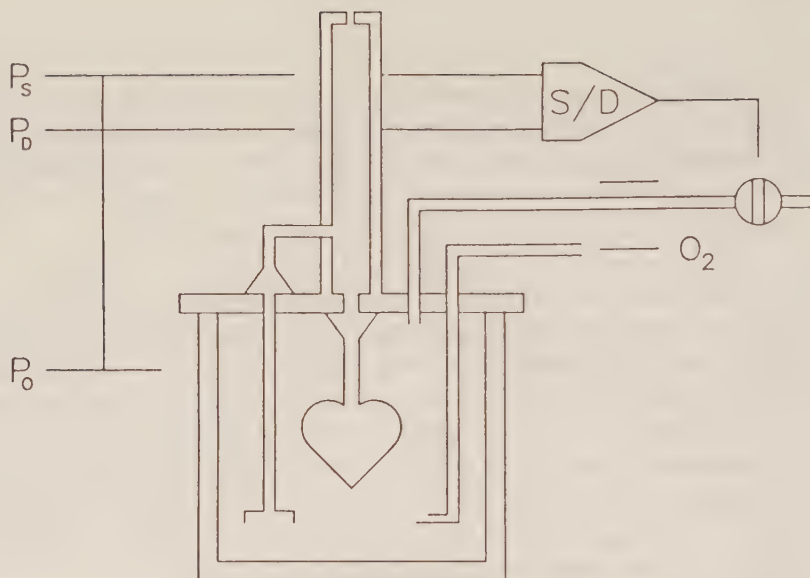


Abb. 11: Apparat zur Konservierung isolierter Hundeherzen durch intermittierende, asanguine Perfusion. Einzelheiten siehe Text.

2. VERIFIZIERUNG AM TRANSPLANTATIONSMODELL

Richtmann (1986) führte mit dem beschriebenen Perfusionsapparat die Konservierung von 10 Hundeherzen über einen Zeitraum von 20-24 Stunden durch. Anschließend wurden die Organe orthotop transplantiert.

Zwei Herzen wurden aus dem Versuch genommen, da in einem Fall eine Aorteninsuffizienz vorlag mit der Folge, daß die Koronarien ungenügend perfundiert wurden. Bei Konservierungsende lag der Befund eines "steinharten Herzens" (stone heart) vor. Das zweite Herz wies nach der Konservierungsphase ein palpatorisch steifes, ödematos verändertes Myokard auf. Unter parabiotischen Bedingungen war das Herz jedoch in der Lage, einen regelmäßigen Schlagrhythmus aufzunehmen und gegen einen Gradienten von 80 mmHg auszuwerfen.

Die ersten vier Tiere überlebten mit unauffälligem postoperativen Verlauf bis zur Organabstoßung (7-10 Tage).

Zwei Tiere konnten extubiert werden, verstarben aber nach 26 bzw. 56 Stunden im Herzversagen. Zwei weitere Tiere konnten nicht extubiert werden und starben innerhalb von 24 Stunden.

Bei der Analyse der Versuchsdaten konnte Richtmann (1986) eindrucksvoll nachweisen, daß alle Versuchstiere, bei denen die Flußrate während der Konservierung über 40 ml/ 100g HG x min lag, das Versuchsziel - nämlich bis zur Abstoßungsreaktion zu überleben - erreichten (s. Abb. 12).

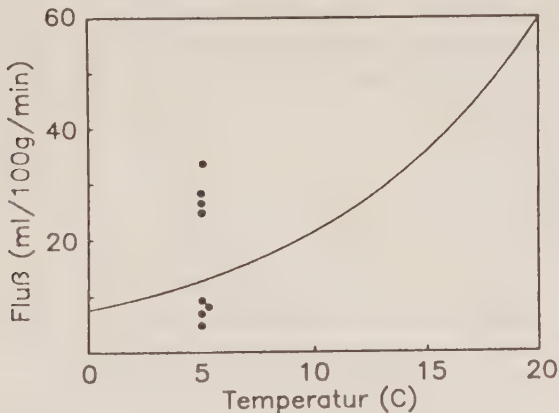


Abb. 12: Flußrate in Abhängigkeit der Temperatur.

Der Kurvenverlauf entspricht der rechnerisch ermittelten Flußrate, die zur Sauerstoffbedarfsdeckung notwendig ist.

Meßwerte überlebender Versuchstiere liegen oberhalb, nicht überlebender Tiere unterhalb der Kurve.

Interessant sind auch seine Ergebnisse bezüglich des Herzgewichtes. Abb. 13 stellt dabei die 4 "erfolgreichen"

Herzen (A) den 4 Herzen (B) gegenüber, die nach der Transplantation insuffizient arbeiteten. Die Organe der Gruppe A wiesen eine mittlere Gewichtszunahme von 25% auf, während die Herzen der 2. Gruppe (B) ihr Anfangsgewicht im Mittel um 54% überschritten. Dieses Ergebnis macht deutlich, daß die Arbeitshypothese der intermittierenden Perfusion bestätigt werden konnte. Unter sonst gleichen Konservierungsbedingungen konnte Richtmann durch intermittierende Perfusion eine Ödemreduktion um 40% gegenüber den kontinuierlich perfundierten Herzen unserer Versuchsserie erzielen.

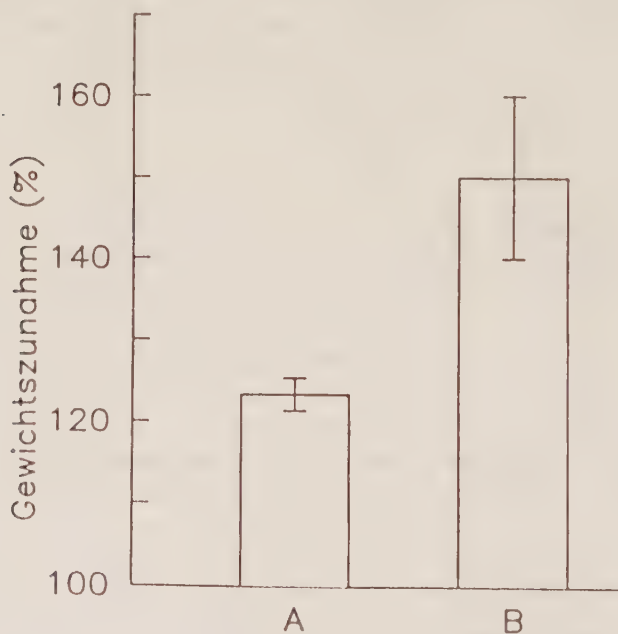


Abb. 13: Gewichtszunahme der Hundeherzen nach 24-Stunden-Konservierung mittels intermittierender Perfusion. Ausgangsgewicht entspricht 100 %.

A: Gruppe der "erfolgreich" transplantierten Herzen
B: Gruppe der "nicht erfolgreich" transplantierten Herzen

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel dieser Arbeit war, den Sauerstoffbedarf des Hundeherzens in tiefer Hypothermie zu ermitteln. Damit sollte für eine Langzeitkonservierung zu Transplantationszwecken eine wesentliche biophysikalische Randbedingung determiniert werden.

Wir entwickelten dazu ein geschlossenes Perfusionssystem, in dem das Herz in einer allseits verschlossenen Kammer konserviert war. Die Organe wurden kontinuierlich mit einem Druck von 20 cm H₂O und einer sauerstoffgesättigten, zellfreien Nährstofflösung über einen Zeitraum von 5,5 bis 12,0 Stunden perfundiert. In 15-Minuten-Abständen wurden Proben entnommen, die mit einem Meßgerät auf ihren Sauerstoffgehalt hin untersucht wurden. Die Sauerstoffabnahme innerhalb des Systems entsprach dem Sauerstoffverbrauch des Herzens.

Insgesamt wurden an 7 Hundeherzen 21 Meßreihen vorgenommen.

11 Serien bei 5°C ergaben einen mittleren Sauerstoffbedarf von 0,21 ml/ 100 g HG x min.

4 Serien bei 5°C mit erhaltenen Herzaktionen (ca. 1/min) ergaben einen Bedarf von 0,30 ml O₂/ 100 g HG x min. In 2 Serien bei 0°C ermittelten wir einen Verbrauch von 0,09 ml O₂/ 100 g HG x min. Je 2 Meßreihen bei 10°C und 15°C ergaben einen Verbrauchswert von 0,29 ml O₂/ 100 g HG x min bzw. 0,44 ml O₂/ 100 g HG x min.

Wir ermittelten einen Q₁₀ von ca. 2 für den Temperaturbereich 5°-15°C und einen Q₁₀ von ca. 3 für 0°-10°C.

In einer anschließenden Versuchsserie, bei der 10 Hundeherzen 20-24 Stunden intermittierend mit der o.g. Nährstofflösung perfundiert wurden, konnten die gewonnenen Befunde am orthotopen Transplantationsmodell verifiziert werden.

VII. LITERATUR

Abouna, G.M., R. Hurwitz and B. Serrou
Organ preservation by Collins' solution
Lancet 1, 1076 (1971)

Adachi, M.
The effect of various cardioplegic procedures on myocardial
oxygen consumption in normo- and hypothermia
Tohoku J. exp. Med. 94, 177 (1968)

Angell, W.W., L. Rikkers, E. Dong and N.E. Shumway
Organ viability with hypothermia
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 58, 619 (1969)

Archie, J.P. and Kirklin, J.W.
Effect of hypothermic perfusion on myocardial oxygen con-
sumption and coronary resistance
Surgical Forum 24, 186 (1973)

Arnold, G., R. Dudziak und W. Lochner
Der Sauerstoffverbrauch des isolierten, perfundierten Ratten-
herzens bei und nach verschiedenen Formen des Herzstill-
standes
Pflügers Arch. 281, 13 (1964)

Arnold, G. und W. Lochner
Die Temperaturabhängigkeit des Sauerstoffverbrauches stillge-
legter, künstlich perfundierter Warmblüterherzen zwischen 34°
und 4° C
Pflügers Arch. 284, 169 (1965)

Arnold, G.
Der Sauerstoffverbrauch des isolierten Warmblüterherzens vor
und nach Herzstillstand durch Kaliumchlorid, Anoxie und
Ischämie bei 34° und 4° C
Zeitschrift für Kreislaufforschung, 54, Heft 10, 949 (1965)

Badeer, H.

Effect of hypothermia on oxygen consumption and energy utilization of heart

Circulation Research 4, 523 (1956)

Baller, D., H.J. Bretschneider, A. Hoeft, H. Korb, H.G. Wolpers und G. Hellige

Sauerstoffverbrauch, Koronarzirkulation und Arbeitsökonomie des Herzens in Hypothermie

Zeitschr. für Kardiologie 71 (N3), 243 (1982)

Barcroft, J. and Dixon, W.E.

The gaseous metabolism of the mammalian Heart. Part 1.

J. Physiol. (London) 35, 182 (1906-07)

Barnard, C.N.

Human cardiac transplantation: An evaluation of the first two operations performed at the Groote Schuur Hospital, Cape Town

Amer. J. Cardiol. 22, 584 (1968)

Barner, H.B., J.W. Standeven, M. Jellinek, L.J. Menz and J.W. Hahn

Topical cardiac hypothermia for myocardial preservation

Thorac. Cardiovasc. Surg. 73(6), 856 (1977)

Barta, E., J. Trancik, V. Cornak, S. Löffler, L. Kuzela and K. Siska

Influence of moderate hypothermia and deep local hypothermia with or without cardioplegia on intramyocardial oxygen tension during ischemic cardiac arrest

Z. Exper. Chirurg. 11, 288 (1978)

Belzer, F.O., B.S. Ashby, J.S. Huang and J.E. Dunphy

Etiology of rising perfusion pressure in isolated organ perfusion

Ann. Surg. 168, 382 (1968)

Berglund, E., Monroe, R.G., Schreiner, G.L.

Myocardial oxygen consumption and coronary blood flow during potassium-induced cardiac arrest and during ventricular fibrillation

Acta physiol. Scand., 41, 261 (1957)

Bernhard, W.F., Schwarz, H.F., Mallick, N.P.

Cold coronary perfusion as adjunct to open heart surgery

Surg. Gyn. Obst. 111, 744 (1960)

Bethencourt, D.M. and H. Laks

Importance of edema and compliance changes during 24 hours of preservation of the dog heart

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 81, 440 (1981)

Billingham, M.E., W.A. Baumgartner, D.C. Watson, B.A. Reitz, M.A. Masek, A.A. Raney, P.E. Oyer, E.B. Stinson and N.E. Shumway

Distant Heart Procurement for human transplantation - Ultrastructural studies

Circulation 62 (suppl I), I-11 (1980)

Bing, R.J., A. Siegel, A. Vitale, F. Balboni, E. Sparks, M. Taeschler, M. Klapper and S. Edwards

Metabolic studies on the human heart in vivo

Amer. J. Med., 284 (1953)

Bing, R.J., A. Siegel, I. Ungar and M. Gilbert

Metabolism of the human heart

Amer. J. Med. 16, 504 (1954)

Bing, R.J.

Neuere Erkenntnisse auf dem Gebiet des Herzmuskelstoffwechsels

In: Struktur und Stoffwechsel des Herzmuskels, Stuttgart (1959)

Bing, R.J.

Über den Stoffwechsel des intakten Herzens

Verh. Dcut. Ges. Kreislaufforsch. 27, 145 (1961)

Bircks, N. und K.G. Pulver

Erfahrungswerte der Tolerabilität und der notwendigen Dauer
der Coronarischämie in der Kardiochirurgie

Arch. Klin. Chir. 319, 697 (1967)

Bonhoeffer, K. und K. Standfuss-Köln

Bestimmung kleiner Sauerstoffverbrauchswerte des hypothermen
Hundeherzens mit Hilfe einer fortlaufenden Messung des
Sauerstoffdruckes in einem hämoglobinfreien Coronarperfusat

Langenbecks Arch. Klin. Chir. 308, 703 (1964 a)

Bonhoeffer, K.

Der Sauerstoffverbrauch des normo- und hypothermen Hunde-
herzens vor und während verschiedener Formen des induzierten
Herzstillstandes

Bibliotheca cardioplegica 18, 1 (1967)

Brantigan, J.W., Perna, A.M., Gardener, T.J. et. al.

Intramyocardial gas tension in the canine heart during anoxic
cardiac arrest

Surg. Gynecol. Obstet. 144, 67 (1972)

Braunwald, E.

Control of myocardial oxygen consumption: Physiologic and
clinical considerations

Am. J. Cardiol. 27, 416 (1971)

Brendel, W., Ch. Müller, H.J. Reulen und K. Messmer

Elektrolytveränderungen in tiefer Hypothermie.

II. Beziehungen zur klinischen und biologischen Überlebens-
zeit.

Pflügers Arch. Ges. Physiol. 288, 220 (1966)

Bretschneider, H.J.

Sauerstoffbedarf und -versorgung des Herzmuskels
Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 27, 32 (1961)

Buja, L.M., S. Levitsky, V.L. Ferrans, S.G. Souther, W.C.
Roberts, A.G. Morrow
Acute and chronic effects of normothermic anoxia on canine
hearts. Light and electron microscopic evaluation.
Circulation 44 (suppl I), 44 (1971)

Calman, K.C. and P.R.F. Bell
Experimental organ preservation
Brit. J. Surg. 59, 758 (1972)

Chitwood, W.R., J.D. Sink, R.C. Hill, A.S. Wechsler and D.C.
Sabiston
The effects of hypothermia on myocardial oxygen consumption
and transmural coronary blood flow in the potassium-arrested
heart
Ann. Surg. 190(1), 106 (1979)

Clerbaux, Th., G. Gerets and A. Frans
Oxygen content determination using a new analyzer: the
Lex-O2-Con
J. Lab. Clin. Med. 82, 342 (1973)

Cohn, A.E. and J.M. Steele
The influence of frequency of contraction of the isolated
mammalian heart upon the consumption of oxygen.
Amer. J. Physiol. 113, 654 (1935)

Collins, G.M.
Kidney preservation for transportation
Lancet 6, 1219 (1969)

Cooley, D.A., R.D. Bloodwell, G.L. Hallman and J.J. Nora
Transplantation of the human heart
J. Amer. Med. Assoc. 205, 479 (1968)

Cooper, D.K.C.

The donor heart - The present position with regard to
resuscitation, storage and assessment of viability
J. Surg. Research 21, 363 (1976)

Copeland, J., M. Jones, R. Spragg, E.B. Stinson
In vitro preservation of canine heart for 24 to 28 hours
followed by successful orthotopic transplantation
Ann. Surg., 178, 687 (1973)

Copeland, J.G., B.A. Reitz, A.J. Roberts, L.L. Michaelis
Hypothermic asanguineous circulatory arrest in adult dogs
Ann. Surg., 180, 728 (1974)

Downes, G.L., D.R. Martin, D.F. Slott, F.O. Belzer
Cold sensitivity of active cation transport. A major problem
in liver and heart preservation.
Surg. Forum 23, 256 (1972)

Engelman, R.M., S. Adler, T.H. Gouge, R. Chandra, A.D. Boyd,
F.G. Baumann
The effect of normothermic anoxic arrest and ventricular fi-
brillation on the coronary blood flow distribution of the pig
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 69, 858 (1975)

Feemster, J.A., R.C. Lillehei
Hypothermic - hyperbaric pulsatile perfusion for preservation
on the canine heart
Transplant. Proc. 1, 1, 138 (1969)

Gercken, G.

Glucose-, Milchsäure-, ATP- und ADP-Konzentration in arteriellem und venösem Koronarblut des Hundes bei Sauerstoffmangel
Pflüg. Arch. ges. Physiol. 272, 323 (1961)

Gibbs, C.L.

Cardiac Energetics

Physiol. Rev. 58, 174 (1978)

Gibbs, C.L., D.E. Papadoyannis, A.J. Draake, M.I.M. Noble

Oxygen consumption of the nonworking and potassium-arrested dog heart

Circulation Research 47(3), 408 (1980)

Gollan, F.

Cardiac arrest of one hour duration in dogs during hypothermia of 0°C, followed by survival

Fed. Proc. 13, 57 (1954)

Gollan, F., I.A. Nelson

Anoxic tolerance of beating and resting heart during reperfusion

Proc. Soc. Exper. Biol and Med 95, 485 (1957)

Gott, V.L., M. Bartlett, D.M. Long, C.W. Lillehei, J.A. Johnson

Myocardial energy substances in the dog heart during potassium and hypothermic arrest

J. Appl. Physiol. 17, 815 (1962)

Gregg, D.E.

Proceeding of the Harvey Tercentary Congress, London

Blackwell Scientific Publications, Ltd (1958)

Guerraty, A.J., P. Alvizatos, M. Warner, M. Hess, L. Allen,
R.R. Lower

Successful orthotopic canine heart transplantation after 24
hours of in vitro preservation

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 82, 531 (1981)

Guerraty, A.J., P. Alvezato, W.J.S. Still, R.R. Lower, M.L.
Hess

Myocardial ultrastructure following prolonged in vitro
preservation and heterotopic cardiac transplantation

J. Surg. Research 33, 305 (1982)

Hackel, D.B., W.T. Goodale, J. Kleinermaun

Effects of hypoxia on the myocardial metabolism of intact
dogs

Circulation Research 2, 169 (1954)

Hess, M.L., G.R. Barnhart, S. Crute, P. Komwatana, S. Krause,
L.J. Greenfield

Mechanical and biochemical effects of transient myocardial
ischemia

J. Surg. Research 26, 175 (1979)

Hoffmeister, H.-E., H. Kreuzer, W. Schoeppe

Der Sauerstoffverbrauch des stillstehenden, des leerschlagenden
und des flimmernden Herzens

Pflügers Archiv 269, 194 (1959)

Hubner, G.

Electron microscopic investigation of cardioplegia

In: E. Bajusz and G. Jasmin (Eds)

Method of Achievement in Experimental Pathology

Chap. 5, p. 474, Karger, Basel, 1971

Isselhard, W., H. Mergust

Matabolite des Glykolyse-Cyclus und des Adenylsäure-Phospho-
kreatin-Systems in schlagenden und durchbluteten Warmblüter-
herzen unter verschiedenen Versuchsbedingungen
Pflugers Archiv 276, 211 (1962)

Isselhard, W., W. Pohl, W.J.W. Berghoff, D. Schmerbauch, H.W.
Schüler

Versuche zur Verbesserung der Energiebereitstellung im
künstlich stillgelegten Herzen und in der Erholung bei
Reperfusion

Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschung 30, 216 (1964)

Jennings, R.B., H.K. Hawkins, J.E. Lowe

Relation between energy phosphate and lethal injury in
myocardial ischemia in the dog

Am. J. Pathol. 92, 187 (1978)

Jordan, J., W. Lochner

Über den anaeroben und aeroben Stoffwechsel des stillge-
legten, künstlich perfundierten Warmblüterherzens

Pflugers Arch. 275, 164 (1962)

Karow, A.M., W.R. Webb

Collective review. Principles and problems of hypothermic
organ preservation.

Surg. Gynec. Obstet. 119, 609 (1965)

Karsh, H., E. Gordy, Th. Lawson

A new instrument for measuring oxygen content.

Presented at the sixth annual meeting for the association for
the advancement of medical instrumentation, 1971

Medical instrumentation (1971)

Katz, A.M.

Editorial

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 79, 150 (1980)

Keul, J., H. Krauss, W. Overbeck, E. Doll, U. Fleer
Über den Stoffwechsel des schlagenden, keine Druck- und
Volumenarbeit leistenden menschlichen Herzens
Klin. Wschr. 42, 890 (1964)

Keul, J., E. Doll, H. Stein, H. Homburger, H. Kern, H.
Reindell
Über den Stoffwechsel des menschlichen Herzens - I.
Pflügers Arch. 282, 1 (1965)

Klein, H.P.
Der Einfluß von Temperatur und extrazellulärer Elektrolyt-
konzentration auf Energiestoffwechsel und Kationengehalt
konservierter Herzen und deren Erholung
Med. Diss., München 1976

Knoll, D., A. Achatzy, V. Jelasijevic, B. Hermanns, K. Sina,
H. Dittrich
Das Energiedefizit im ischämisch und kardioplegisch
stillgelegten menschlichen Myokard bei Hypothermie
Thoraxchirurgie 25, 391 (1977)

Koch, P., C. Müller
Die Messung des Sauerstoffgehaltes in Blut- und Gasgemisch
mit dem Lex-O2-Con
Technik der Medizin 6, 188 (1973)

Kohn, R.M.
Metabolism and coronary flow of electrically active, noncon-
tracting hearts
Abstracts of the 31st Scientific Sessions
Circulation 18, 744 (1958)

Krebs, H.A.
Body size and tissue respiration
Biochem. biophys. Acta (Amst) 4, 249 (1950)

Kübler, W.

Die Geschwindigkeit der anaeroben Glykolyse des Herzens in Abhängigkeit von Milchsäurekonzentration, ATP-Gehalt und Temperatur

Verh. Deutsch. Ges. Kreislaufforsch. 30, 211 (1964)

Kubler, W., P.G. Spieckermann

Regulation of glycolysis in the ischemic and the anoxic myocardium

J. Mol. Cell. Cardiol. 1, 351 (1970)

Laurent, D., C. Bolene-Williams, F.L. Williams, L.N. Katz

Effects of heart rate on coronary flow and cardiac oxygen consumption

Amer. J. Physiol. 185, 355 (1956)

Lee, K.S.

The relationship of the oxygen consumption to the contraction of the cat papillary muscle

J. Physiol. (London) 151, 186 (1960)

Lochner, W., H. Mercker, M. Nasserl

Über den anaeroben Energiegewinn des Warmblüterherzens in situ unter Cyanidvergiftung

Arch. exper. Path. Pharmacol. 236, 365 (1959)

Lower, R.R., R.C. Stofer, N.E. Shumway

Homovital transplantation of the heart

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 41, 196 (1961)

Lower, R.R., R.C. Stofer, E.J. Hurley, E. Dong, R.B. Cohn, N.E. Shumway

Successful homotransplantation of the canine heart after anoxic preservation for seven hours

Amer. J. Surg. 104, 302 (1962)

Lundsgaard-Hansen, P.

Surgical aspects of cardiac metabolism

Surg. Gynec. Obstet. 122, 1095 (1966)

Mc Donagh, P.F., H. Laks

The effect of potassium cardioplegia on coronary vascular
tone and myocardial oxygen consumption

Federation Proc. 41(N4), 993 (1982)

Mc Keever, W.P., D.E. Gregg, P.C. Canney

Oxygen uptake of nonworking left ventricle

Circ. Res. 6, 612 (1958)

Melrose, D.G., B. Dreyer, H.H. Bewtall, J.B.E. Baker

Elective cardiac arrest. Preliminary communication.

Lancet 2, 21 (1955)

Mendler, N., H.P. Klein, E. Gams, F. Sebening

Initial recovery of myocardial energy metabolism and
electrolyte changes after modified cold storage

Euro. Surg. Res. 4 (suppl 2), 278 (1972)

Mendler, N.

Die Konservierung des Herzens zur Transplantation

Med. Habilitationsschrift, München 1977

Mercker, H.W., W. Lochner, H.J. Bretschneider

Die Sauerstoffversorgung des Herzmuskels - Physiologische und
pharmakologische Gesichtspunkte

Dtsch. Med. Wochenschr. 83, 17, 61, 102 (1958)

Opitz, E., G. Thews

Einfluß von Frequenz und Faserdicke auf die Sauerstoffver-
sorgung des menschlichen Herzmuskels

Arch. Kreislaufforsch. 18, 137 (1952)

Pilichowski, P., J.P. Riandel, C. Boujet, A. Tournoux, C. Contamin, J. Barrie, R. Latreille

Evaluation of myocardial metabolism after prolonged circulatory arrest and under profound hypothermia - An experimental study in young dogs

Eur. Surg. Res. 12, 95 (1980)

Preusse, C.J., M.M. Gebhard, H.J. Bretschneider

Myocardial "Equilibration Processes" and myocardial energy turnover during initiation of artificial cardiac arrest with cardioplegic solution - Reasons for a sufficiently long cardioplegic perfusion

Thorac. Cardiovasc. Surg. 29, 71 (1981)

Proctor, E., G. Matthews, J. Archibald

Acute orthotopic transplantation of hearts stored for 72 hours

Thorax 26, 99 (1971)

Proctor, E. and R. Parker

Preservation of isolated heart for 72 hours

Brit. Med. J. 4, 296 (1968)

Rhode, E.

Stoffwechseluntersuchungen am überlebenden Warmblüterherzen.

I. Mitteilung: Zur Physiologie des Herzstoffwechsels

Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 68, 181 (1910)

Richtmann, Ch.

Orthotope Transplantation des Hundeherzens nach Konservierung durch intermittierende Perfusion für 24 Stunden

Med. Diss., München 1986

Römpp, H.

Chemie-Lexikon T-2

Frankl'sche Verlagshandlung, Stuttgart (1977)

Rothblat, H. (Ed.)

Growth nutrition and metabolism of cells in culture
Academic Press, New York, 1972, p. 263

Schneider, M.

Über die Wiederbelebung nach Kreislaufunterbrechung
Thoraxchir. 6, 95 (1958)

Shumway, N.E., R.R. Lower, R.C. Stofer

Transplantation of the heart

In: C.E. Welch (Ed.), Advances in Surgery, Vol. 2, p. 265,
Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago (1966)

Skeleton, L.C., H.E. Sonnenblick

Myocardial energetics

In: Cardiac Mechanics: Physiological, Clinical and Mathematical Considerations, Mirsky, I. et al. (Eds.)

John Wiley and Sons, New York, pp. 113-137 (1969)

Slapak, M., R.A. Wigmore, R. Demers, A.K. Chandrasakeram,
J.G. Beaudoin, G. Malave, L.D. Mac Lean

Asanguineous perfusion preservation of canine liver and heart
using a simple manuable portable apparatus

Transplant. Proc. I (1), 147 (1969)

Sonnenblick, E.H., P. Gorlin

Reversible and irreversible depression of ischemic myocardium
N. Engl. J. Med. 286, 1154 (1972)

Spray, T.L., D.C. Watson, W.C. Roberts

Morphology of canine hearts after 24 hours' preservation and
orthotopic transplantation

J. Thorac. Cardivasc. Surg. 73, 880 (1977)

Steiner, D., N. Bleese, V. Döring, K. Riesner

Antemphylaxe bei kardioplegischer Koronarperfusion

Thoraxchirurgie 25, 235 (1977)

Sunamori, M., C.E. Harrison

Myocardial respiration and edema following hypothermic cardioplegia and anoxic arrest

J. Thoracic. Cardiovasc. Surg. 78(2), 208 (1979)

Suzuki, S., H. Sasaki, T. Matsuo, E. Tomita, M. Sada, I. Mizouchi, S. Niija, S. Takaichi, Ch. Yutani, H. Amemiya

Experimental heart transplantation in dogs - the preservation of isolated hearts for 36 hours by using the method of retrograde coronary microperfusion

Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi 85, 541 (1984)

Suzuki, S., H. Sasaki, E. Tomita, H. Amemiya

Preservation of canine hearts for 24 hours by retrograde coronary sinus microperfusion - evaluation of cardiac function by ventricular pressure - volume relationship and orthotopic transplantation

Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi 33, 139 (1985)

Tago, M., R. Subramanian, M.P. Kave

Light and electron microscopic evaluation of canine hearts orthotopically transplanted after 24 hours of extracorporeal preservation

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 86, 912 (1983)

Tsifutis, A., R.M. Burton, D. Goldring

The effect of hypothermia and anoxia upon oxygen consumption and contractility of human and rat heart muscle

Amer. Heart J. 79(1), 88 (1970)

Tyers, G.F.O., E.H. Williams, H.C. Hughes

Effect of perfusate temperature on myocardial protection from ischemia

J. Thoracic. Cardiovasc. Surg. 73, 766 (1977)

Valeri, C.R., C.G. Zaroulis, L. Marchionni, K.J. Patti
A simple method for measuring oxygen content in blood
J. Lab. Clin. Med. Vol 79, No 6, 1035 (1972)

Van Slyke, D.P., J.M. Neill
The determination of gases in blood and other solutions by
vacuum extraction and monometric measurements
J. Biol. Chem. 61, 523 (1924)

Warner, M., A. Guerraty, P. Alivizatos, S.C. Choi, B. Hudson,
R.R. Lower, M.L. Hess
Assessment of myocardial subcellular function after 24 hours
of in vitro preservation and transplantation
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 83, 290 (1982)

Whalen, W.J.
Some factors influencing O₂ consumption of isolated heart
muscle
Amerc. J. Physiol. 198, 1153 (1960)

Wicomb, W., S.T. Boyd, D.K.C. Cooper, A.G. Rose, C.N. Barnard
Ex vivo functional evaluation of pig hearts subjected to 24
hours' preservation by hypothermic perfusion
S. Afr. Med. J. 60, 245 (1981)

Wicomb, W., D.K.C. Cooper, J. Hassoulas, A.G. Rose, C.N.
Barnard
Orthotopic transplantation of the baboon heart after 20 to 24
hours' preservation by continuous hypothermic perfusion with
an oxygenated hyperosmolar solution
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 83, 133 (1982)

Wicomb, W.N., D.C.K. Cooper, C.N. Barnard
Twenty-four hour preservation of the pig heart by a portable
hypothermic perfusion system
Transplantation 34, 246 (1982)

Wicomb, W.N., D.C.K. Cooper, D. Novitzky, C.N. Barnard
Cardiac transplantation following storage of the donor heart
by a portable hypothermic perfusion system
Ann. Thorac. Surg. 37, 243 (1984)

Wieshammer, S.

Regionaler Kapillarfluß und Energiestoffwechsel bei Konser-
vierung des Herzens zur Transplantation durch hypotherme
blutfreie Perfusion

Med. Diss., München 1981

Wischnik, A.

Verfahren und Untersuchungen zur Konservierung von Spender-
herzen durch hypotherme asanguine Perfusion

Med. Diss., München 1977

Wissler, J.H.

In: Jaenicke, L., Edit., Proc 33th, Mosbach Coll.

Springer-Verlag, Heidelberg 1982

VIII. SCHLUSSEBEMERKUNG

Herrn Prof. Dr. med. F. Sebening danke ich für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes an der Experimentellen Abteilung der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie am Deutschen Herzzentrum München.

Meinem Doktorvater Prof. Dr. med. N. Mendler bin ich für die Überlassung des Themas sowie für seine Betreuung und Unterstützung dieser Arbeit zu besonderem Dank verpflichtet.

Für ihre sachkundige und wertvolle Hilfe bei der praktischen und technischen Realisierung der Versuche bedanke ich mich bei Frau Ch. Schülgen, Frau S. Dorn, Frau A. Bernhard, Frau U. Ettner sowie bei den Herren Prof. Dr. H. Schad, Dr. Dr. A. Schroll, Dipl.-Ing. W. Heimesch, H. Erk, G. Feil und B. Kapeller.

Mit Herrn Ch. Richtmann verbindet mich eine langjährige freundschaftliche Zusammenarbeit.

Ein Dank auch an Frau R. Scholz, die den Großteil dieses Manuskripts fertigstellte.

IX. LEBENSLAUF

26.08.1961 geboren in Frankfurt am Main
Vater: Dipl.-Kfm. Werner Sailer, Steuerberater und Wirtschaftsprüfer
Mutter: Dr. phil. Annamaria Sailer, geb. della Torre di Lavagna

1967-1971 Holzhausenschule in Frankfurt/Main

1971-1980 Lessing-Gymnasium (altsprachlich) in Frankfurt/Main

1980 Abitur am Lessing-Gymnasium
Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München

1982 Ärztliche Vorprüfung

1983 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

1985 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

1985/86 Praktisches Jahr
Ausbildungsstätten:
1. Tertial: Innere Medizin, Sursee, Schweiz (Dr. G. Locher)
2. Tertial: Chirurgie
a) Edinburgh, GB (Prof. Sir P. Forrest)
b) Oxford, GB (Mr. A.J. Gunning, FRCS, FACS)
3. Tertial: Orthopädie, München-Harlaching (Prof. Dr. Zenker)

30.10.1986 Schriftlicher Teil des 3. Abschnitts der Ärztlichen Prüfung

25.11.1986 Mündlicher Teil des 3. Abschnitts der Ärztlichen Prüfung

04.12.1986 Approbation als Arzt

